

V513/32567

2

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : 2 793 794

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 99 06456

⑤1 Int Cl⁷ : C 07 D 473/02, A 61 K 31/52, A 61 P 35/00, 33/00, 31/04, 17/06, 25/28 // (C 07 D 473/02, 239:20, 233:96)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.05.99.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.11.00 Bulletin 00/47.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : HOECHST MARION ROUSSEL
Société anonyme — FR.

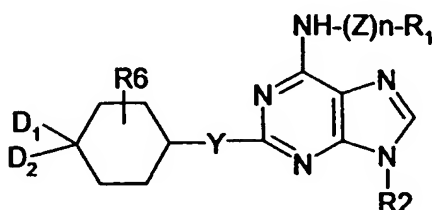
⑦2 Inventeur(s) : HAESSLEIN JEAN LUC.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : HOECHST MARION ROUSSEL.

⑤4 NOUVEAUX DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE
MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION.

⑤7 L'invention concerne les nouveaux produits de formu-
le (I):



dans laquelle:
Z représente -CH₂-, -SO₂-, -CO-, -COO-, -CONH ou -
(CH₂)₂NR₃-,
n représente 0 ou 1,
R₁ représente hydrogène, aryle, -CH₂-aryle, -SO₂-
aryle, hétérocyclique, -CH₂-hétérocyclique, alkyle et -SO₂-
alkyle,
R₂ représente alkyle, cycloalkyle ou hétérocycle renfer-
mant oxygène, soufre ou NR₃,

Y représente oxygène, soufre ou NR₃,
D₁ et D₂ soit sont choisis parmi hydrogène, hydroxyle,
alkyle, alcoxy et NHR₅, soit forment =O, ou =N-OR₄,
R₃ représente hydrogène, alkyle ou cycloalkyle,
R₄ représente hydrogène, alkyle, cycloalkyle ou aryle,
R₅ représente hydrogène, alkyle, cycloalkyle ou -
COOR₆,
R₆ représente hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle,
alcoxy ou NHR₃,
ces produits étant sous toutes les formes isomères et les
sels, à titre de médicaments.

FR 2 793 794 - A1



BEST AVAILABLE COPY

Nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation,
leur application à titre de médicaments, compositions
pharmaceutiques et nouvelle utilisation.

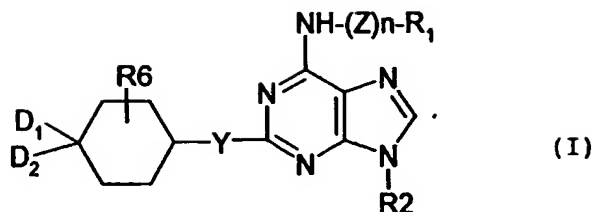
5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation, les nouveaux inter-médiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de la purine.

10 L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de la purine possédant des propriétés anti-prolifératives et notamment des dérivés de la purine dotés d'un effet inhibiteur vis-à-vis des protéines kinases cycline-dépendantes soit 'cdk' en abrégé que nous utiliserons dans la
15 suite du texte.

 L'étude des mécanismes moléculaires qui contrôlent le cycle cellulaire a permis de mettre en évidence le rôle régulateur des cdk ainsi définies. Les cdk sont des protéines constituées d'au moins deux sous-unités, une sous-unité
20 catalytique (dont cdc2 est le prototype) et une sous-unité régulatrice (cycline). On connaît ainsi un certain nombre de cdk. Les cdk forment donc des complexes protéiques dont chacun est impliqué dans une phase du cycle cellulaire. De nombreux documents de la littérature décrivent l'existence
25 et le rôle des cdk et à titre d'exemple, on peut citer notamment le document WO 97/20842.

 Plusieurs inhibiteurs de kinases ont été décrits comme la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomoucine.

30 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I):



5

dans laquelle :

Z représente le radical divalent $-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONH}-$ ou $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_3-$,

n représente l'entier 0 ou 1,

10 R1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle, $-\text{CH}_2$ -aryle, $-\text{SO}_2$ -aryle, hétérocyclique, $-\text{CH}_2$ -hétérocyclique, alkyle et $-\text{SO}_2$ -alkyle,

R2 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 10 atomes de carbone éventuellement

15 substitué, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique saturé ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons tels que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical NR_3 , Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le

20 radical NR_3 ,

D1 et D2 soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR_5 , soit forment ensemble

25 le radical $=\text{O}$ ou $=\text{N}-\text{OR}_4$,

R3 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle,

R4 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou aryle,

30 R5 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical $-\text{COOtBu}$ (Boc),

R6 représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical

NHR3,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou
5 ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),

tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et
hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement
substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
10 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,
trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus
6 atomes de carbone, les radicaux -NHR4, -COR4, -COOR4 et-
CONHR4 dans lesquels R4 a la signification indiquée ci-dessus
et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide,

15 tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus
étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs
radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,
tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus
éventuellement substitués par un radical dioxol,

20 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
desdits produits de formule (I).

25 Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les
radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobu-
tyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle,
isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle
30 ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les
radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy
linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi
que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
- le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,
- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle.
- le terme radical hétérocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, thiényl tel que 2-thiényl et 3-thiényl, furyl tel que 2-furyl, pyridyl tel que 2-pyridyl, 3-pyridyl et 4-pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, diazolyl, triazolyl, tétrazolyl, thiadiazolyl, thiatriazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, 3- ou 4-isoxazolyl; on peut citer également des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéro-atome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényl tel que 3-benzothiényl, benzofuryl, benzopyrrolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,

thionaphtyle, indolyle ou purinyle. On peut citer tout particulièrement les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothienyle, pyrrolyle, pyrrolinyle et

5 pyrrolidinyle.

- le terme fonction acide ou isostère d'acide désigne le radical carboxy libre, salifié ou estérifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou les radicaux :

- SO_3H , $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{NH SO}_2\text{-CF}_3$, $-\text{NH-SO}_2\text{-NH-V}$, $\text{NH-SO}_2\text{-NH-CO-V}$,
- 10 NH-CO-V , $-\text{NH-CO-NH-V}$, $-\text{NH-CO-NH-SO}_2\text{-V}$, $-\text{SO}_2\text{-NH-}$,
- $\text{SO}_2\text{-NH-CO-V}$, $-\text{SO}_2\text{-NH-CO-NH-V}$, $-\text{CO NH-V}$, $-\text{CO-NH-OH}$,
- $\text{CO NH-SO}_2\text{-V}$

dans lesquels V représente un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de

15 carbone ou un radical phényle, ces radicaux alkyle, alkényle et phényle que représente V étant éventuellement substitués par les substituants indiqués ci-dessus pour les radicaux alkyle et phényle des produits de formule (I).

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I)
20 peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou
- 25 des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline,
- 30 la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,
- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exem-

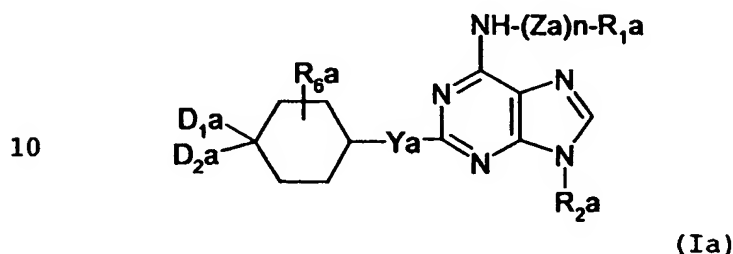
ple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans

la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la
5 formule (Ia):

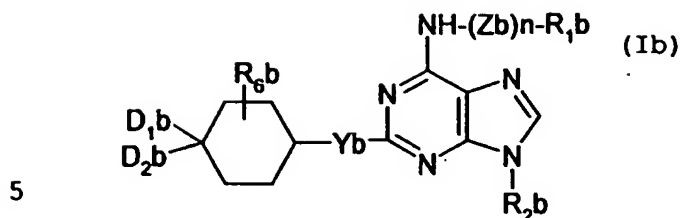


dans laquelle:

- 15 Za représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$ ou $-(CH_2)_2-NR_{3a}-$,
 n représente l'entier 0 ou 1,
 R_{1a} est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, $-SO_2$ -phényle, pyridyle, $-CH_2$ -pyridyle,
 20 alkyle et $-SO_2$ -alkyle,
 R_{2a} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou un radical hétérocyclique saturé ou insaturé constitué de 5 chaînons tels que l'un des chaînons représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical NR₃,
 25 Ya représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical NR_{3a},
 D_{1a} et D_{2a} soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6
 30 atomes de carbone et les radicaux NHR_{5a}, soit forment ensemble le radical $=O$ ou $=N-OR_{4a}$,
 R_{3a} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle,
 R_{4a} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,

- cycloalkyle ou phényle,
R5a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),
R6a représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le
5 radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou
ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical
NHR3a,
tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au
plus 6 atomes de carbone,
10 tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou
ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-
dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
15 hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy
renfermant au plus 6 atomes de carbone, -NHR4a, -COR4a, -
COOR4a et -CONHR4a dans lesquels R4a a la signification
indiquée ci-dessus, et les radicaux SO₃H, PO(OH)₂, NH-SO₂-
CF₃, NH-SO₂-NH-V et NH-SO₂-NH-CO-V dans lesquels V représente
20 un radical phényle, alkyle ou alkényle, les radicaux alkyle
et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6
atomes de carbone,
tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
25 choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes
de carbone et le radical dioxol,
lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes
isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
30 raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a plus particulièrement pour objet
les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus
répondant à la formule (Ib):



dans laquelle:

Zb représente le radical divalent -CH₂-, -SO₂-, -CO- ou -
(CH₂)₂-NR_{3b}-,

10 n représente l'entier 0 ou 1,

R_{1b} est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux
phényle, -CH₂-phényle, -SO₂-phényle, pyridyle, -CH₂-pyridyle,
alkyle, et -SO₂-alkyle, dans lesquels le radical alkyle
renferme au plus 4 atomes de carbone et les radicaux alkyle
15 et phényle sont éventuellement substitués comme indiqué ci-
après,

R_{2b} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié
renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical
cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, un

20 radical tetrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, pyrrolinyle, ou
pyrrolidinyle,

Yb représente l'atome d'oxygène ou le radical NR_{3b},

D_{1b} et D_{2b} soit, identiques ou différents, sont choisis parmi
l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux

25 alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4
atomes de carbone et les radicaux NHR_{5b}, soit forment
ensemble le radical =O ou =N-OR_{4b},

R_{3b} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle
renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle

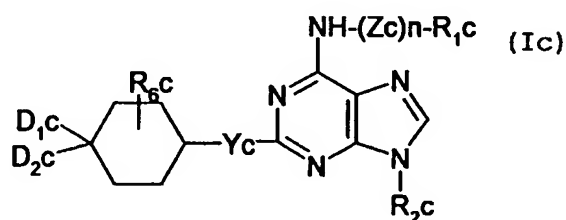
30 renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH₂-phényle,

R_{4b} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle
renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH₂-phényle
ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de
carbone éventuellement substitué par le radical -NHR_{3b},

R5b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical -COOtBu (Boc), tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, -NHR4b, -COR4b et -CONHR4b dans lesquels R4b a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO3H, PO(OH)2 et NH-SO2-CF3, tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical dioxol, lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ic):

25



30 dans laquelle:

Zc représente le radical divalent -CH2-, -SO2-, -CO-, -(CH2)2-NH-, -(CH2)2-Nalkyle, -(CH2)2-N-CH2-phényle dans lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle,

trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifié, n représente l'entier 0 ou 1, R1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux

5 phényle, -CH₂-phényle, -SO₂-phényle, pyridyle, alkyle et -SO₂-alkyle, dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou

10 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou salifié, -NHR_{4c} et -CONHR_{4c} dans lesquels R_{4c} représente un

15 atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH₂,

R_{2c} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux

20 cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydrothiényl,

Y_c représente l'atome d'oxygène ou le radical -NH ou -Nalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,

25 D_{1c} et D_{2c} soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH₂, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié

30 renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, R_{6c} représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le radical hydroxyle,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
5 desdits produits de formule (Ic).

On préfère tout particulièrement R₂ représente cyclopentyle.

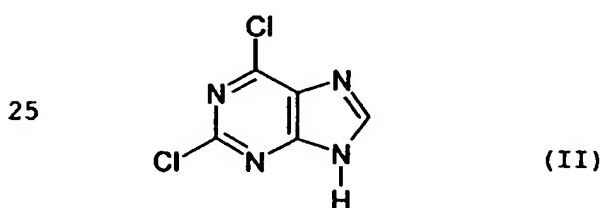
La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus,
10 répondant aux formules suivantes :

- trans(.+-.)[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-y]amino]-benzoate d'ethyle
- (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-
15 furanyl)-9H-purine-2,6 diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(phelylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoethyl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
20
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-methoxyphenyl)methyl]amino]-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chloro-3-trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino]ethyl]-9-
25 cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphenylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine
- 30 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[4-chlorophenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine

- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'ethyle
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-furalyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- 10 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine.

On peut noter que dans les produits préférés de la présente invention les substituants du radical cyclohexyle sont en trans l'un par rapport à l'autre.

La présente invention a encore pour objet le procédé de
20 préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

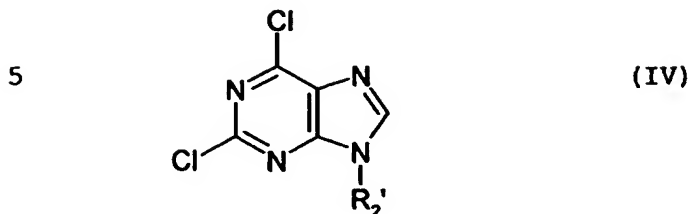


à une réaction avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R_2' a la signification indiquée ci-dessus pour R_2 , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

pour obtenir le produit de formule (IV) :

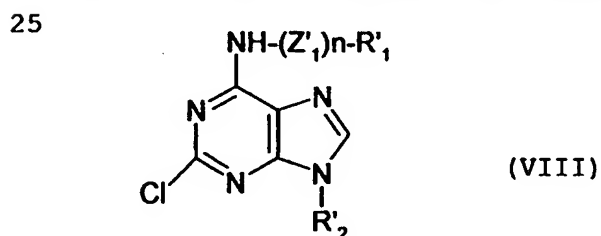


dans laquelle R2' a la signification indiquée ci-dessus,
 10 produit de formule (IV) que l'on soumet aux réactions de
 l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes:
soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (IV)
 à une réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus pour
 R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont
 20 éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et
 n représente l'entier 0 ou 1 et lorsque n représente 1, alors
 Z1' représente -CH2

pour obtenir un produit de formule (VIII) :

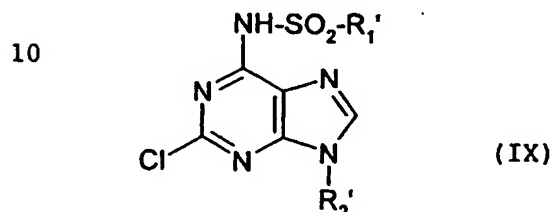


dans laquelle R1', R2' et Z1' ont les significations
 indiquées ci-dessus,

15

soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec un composé de formule (VI):

$\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-R}_1'$ (VI) dans laquelle R_1' a la
5 signification indiquée ci-dessus, dans laquelle les
éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées
par des groupements protecteurs,
pour obtenir un produit de formule (IX) :

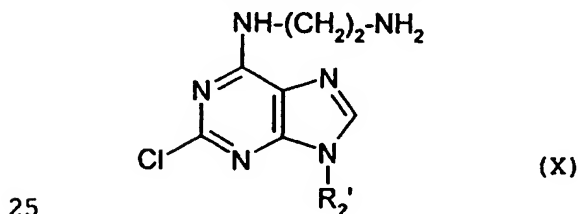


dans laquelle R_1' et R_2' ont les significations indiquées ci-
15 dessus,

soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec le composé de formule (VII):



20 pour obtenir un produit de formule (X) :

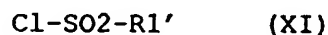


dans laquelle R_2' a la signification indiquée ci-dessus,

produit de formule (X) que l'on soumet :

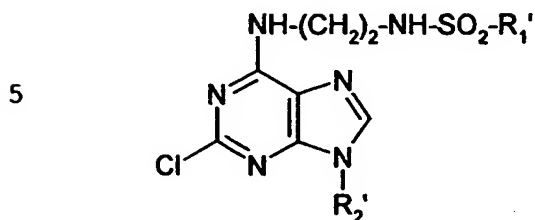
soit à une réaction avec un composé de formule (XI):

30



dans laquelle R_1' a la signification indiquée ci-dessus,

pour obtenir un composé de formule (XII) :



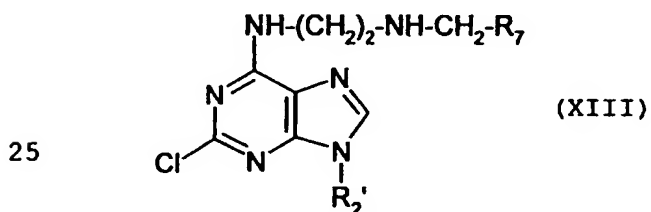
(XII)

10 dans laquelle R1' et R2' ont les significations indiquées ci-dessus,
soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un
produit de formule (XVII) :

15 R7-CHO (XVII)

dans laquelle R7 représente un radical aryle, hétérocyclique ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis ci-dessus pour le radical R1 dans lesquels les éventuelles fonctions

20 réactives sont éventuellement protégées,
pour obtenir un produit de formule (XIII) :

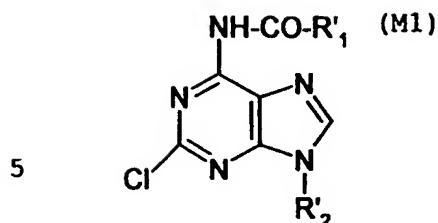


dans laquelle R2' et R7 ont les significations indiquées ci-dessus,

30 soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

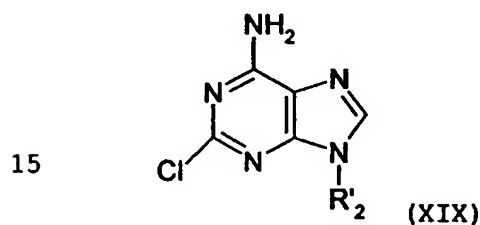
R1'-CO-NH2 (XVIII)

dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,
pour obtenir un produit de formule (M1) :



dans laquelle R1' et R2' ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule
10 (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit de formule ((XIX) :

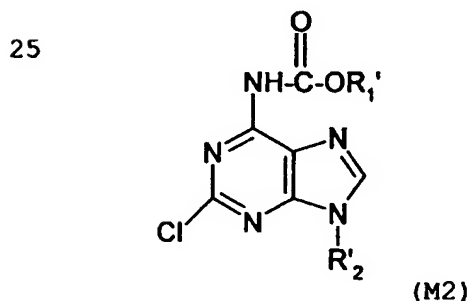


dans laquelle R2' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (XIX) que l'on soumet :

ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de
20 formule (XX):



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (M2) :



dans laquelle R1' et R2' ont les significations indiquées ci-dessus,

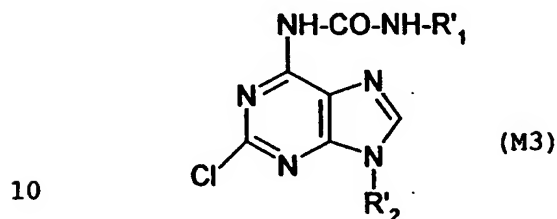
18

ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un produit isocyanate de formule (XXI):



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,

5 pour obtenir un produit de formule (M3) :

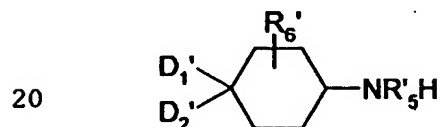


dans laquelle R1' et R2' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et

15 M3 que l'on peut soumettre aux réactions de l'une quelconque des voies a), b) ou c) suivantes:

a) soit à une réaction avec un composé de formule (XIV) :

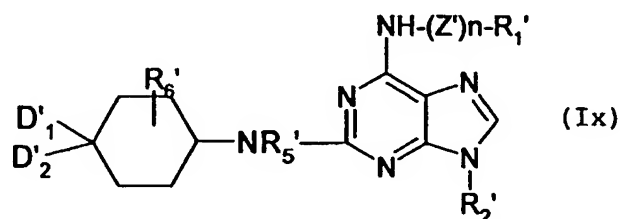


(XIV)

dans laquelle D1', D2', R5' et R6' ont les significations

25 indiquées à la revendication 1 respectivement pour D1, D2, R5 et R6 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

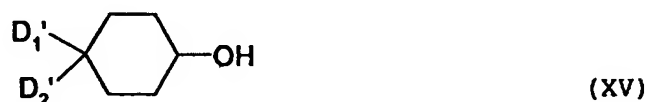
30 pour obtenir un produit de formule (Ix) :



dans laquelle R_1' , R_2' , R_5' , R_6' , D_1' et D_2' ont les significations indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée ci-dessus pour Z dans laquelle les éventuelles
 5 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
 produit de formule (Ix) qui correspond donc à un produit de formule (I') dans laquelle Y représente $-NR_5-$
 les produits de formule (I') ayant la signification indiquée
 10 ci-dessus pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

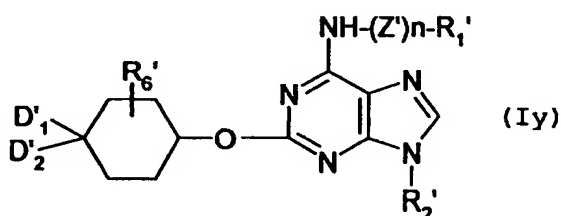
b) soit à une réaction avec un composé de formule (XV) :

15



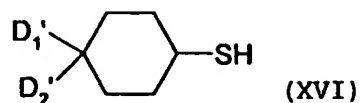
dans laquelle D_1' et D_2' ont les significations indiquées ci-
 20 dessus,
 pour obtenir un produit de formule (Iy) :

25



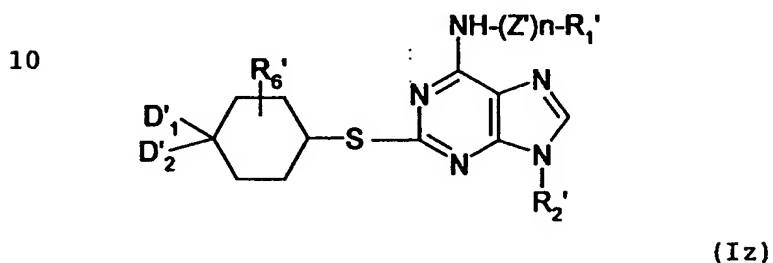
dans laquelle R_1' , R_2' , R_5' , R_6' , D_1' , D_2' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus,
 30 produit de formule (Iy) qui correspond donc à un produit de formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y représente $-O-$

c) soit à une réaction avec un composé de formule (XVI) :



5 dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus,

pour obtenir un produit de formule (Iz) :



15 dans laquelle R1', R2', R5', R6', D1', D2' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (Iz) qui correspond donc à un produit de formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y représente -S- ,

20 produits de formules (Ix), (Iy) et (Iz) qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- 25 a) une réaction d'estérification de fonction acide,
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
 30 d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,

- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction
- 5 aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolye,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- 10 j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
- 15 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les

20 intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut-être réalisé de

25 la façon suivante :

La réaction du produit de formule (II) avec un produit de formule (III) pour donner un produit de formule (IV) peut être réalisée notamment en présence de DEAD, DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) ou encore de triphénylphosphine

30 P(phenyl)₃ dans un solvant tel que THF ou CH₂-Cl₂ ou encore DMF.

Le produit de formule (II) est donc la dichloro 2,6 purine qui est un produit commercialisé.

Dans le produit de formule (III), le radical R2 représente notamment un radical alkyle, cycloalkyle, tétrahydrofuryle ou tétrahydrothiényle.

On peut citer notamment les produits de formule (III)

- 5 suivants : cyclopentanol, 3-hydroxy-tétrahydrofuranne, 3-hydroxy-tétrahydrothiophène, 2-hydroxy butanol et 3-hydroxy pentanol.

Les produits de formule (IV) ainsi obtenus sont soumis selon la voie 1) telle que définie ci-dessus à l'action du produit
10 de formule (V) telle que définie ci-dessus dans laquelle n représente l'entier 0 et Z représente le radical -CH₂- quand n est égal à 1, notamment dans un alcool tel que le butanol à une température d'environ 80°C ou dans le DMF pour donner un produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus.

- 15 Les produits de formule (IV) sont soumis selon la voie 2) à l'action du produit de formule (VI) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente - SO₂, notamment dans du THF, DME, Cs₂CO₃, K₂CO₃ ou encore Na₂CO₃ pour donner un produit de formule (IX) telle que définie ci-dessus.

- 20 Les produits de formule (IV) sont soumis selon la voie 3 à l'action du produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente le radical -(CH₂)₂NHR₃-, notamment dans du butanol à une température d'environ 75°C pendant environ 2 ou 3 heures pour donner un produit de
25 formule (X) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (X) ainsi obtenu peut être soumis à l'action d'un produit de formule (XI) tel que défini ci-dessus dans DME, Cs₂CO₃ ou encore CH₂Cl₂ ou N(Et)₃ pendant une heure environ à température ambiante pour donner un

- 30 produit de formule (XII) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (X) peut également être soumis à l'action d'un aldéhyde de formule (XVII) notamment dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, en présence de

NaBH_4 ou NaBH_3CN pour donner un produit de formule (XIII) telle que définie ci-dessus.

Pour les autres valeurs de Z, les produits correspondants sont préparés selon les voies 4, 5 et 6 du procédé comme
5 suit : les produits de formule (IV) sont soumis selon la voie 4 à l'action du produit de formule (XVIII) dans laquelle Z représente CO pour donner un produit de formule M1 telle que définie ci-dessus.

La réaction du produit de formule IV avec le produit de
10 formule XVIII peut être réalisée dans les mêmes conditions que celles de la réaction du produit de formule IV avec le produit de formule VI pour donner le produit de formule IX dans lequel quand Z représente SO_2 .

Les produits de formule (IV) sont soumis à l'action de
15 l'ammoniac pour donner un produit de formule XIX. Le produit de formule XIX peut alors être soumis ou bien selon la voie 5 à l'action du produit de formule XX dans laquelle Z représente COO pour donner un produit de formule M2 telle que définie ci-dessus, ou bien selon la voie 6 à l'action du
20 produit de formule XXI dans laquelle Z représente CONH pour donner un produit de formule M3 telle que définie ci-dessus. Les réactions du produit de formule XIX avec les produits de formules XX ou XXI peuvent être réalisées dans du DME ou THF, en présence de Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 .

25 Les produits ainsi obtenus de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et M3, telles que définies ci-dessus sont soumis selon la voie a) à l'action d'un composé de formule (XIV) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y représente $-\text{NR}_5$, pour une réaction de condensation qui le cas échéant
30 peut être réalisée à une température d'environ 140°C : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou

le méthanol pour donner des produits de formule (Ix) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (Ix) sont donc des produits de formule (I) dans laquelle les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées et dans laquelle Y représente -NR₅- telle que définie ci-dessus.

Les produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et M3, telles que définies ci-dessus peuvent également être soumis selon la voie b) à l'action d'un composé de formule XV telle que définie ci-dessus dans laquelle Y représente l'atome d'oxygène, pour une réaction de condensation par exemple en présence de NaH dans le THF ou DMF à température ambiante ou en chauffant : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol pour donner des produits de formule (Iy) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (Iy) sont donc des produits de formule (I) dans laquelle les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées et dans laquelle Y représente -O- telle que définie ci-dessus.

Les produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et M3, telles que définies ci-dessus peuvent également être soumis selon la voie c) à l'action d'un composé de formule XVI telle que définie ci-dessus dans laquelle Y représente l'atome de soufre, pour une réaction de condensation en présence d'une base telle que Na₂CO₃ ou NaH dans THF ou DMF à température ambiante ou en chauffant : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol pour

donner des produits de formule (I_z) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (I_z) sont donc des produits de formule (I) dans laquelle les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées et dans laquelle Y représente -S- telle que définie ci-dessus.

La fonction amine des composés de formules I_x, I_y et I_z telles que définies ci-dessus, protégées par un groupe tel que Boc ou CH₂-phényle peut être libérée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier.

La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

Les réactions de réduction ou oxydation du produit de formule I_x en produit de formule I peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Selon les valeurs de R₁' , R₂' , R₅' , R₆' , R'₃ , Z' , D₁' et D₂' , les produits de formules (I_x) , (I_y) et (I_z) constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I) , ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsi-

lyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,

- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, 5 benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou 10 diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, 15 par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante :
- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des 20 esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formules (I_x), (I_y) et (I_z) telles que définies ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

- 25 a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en 30 fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de

l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofur ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

- f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du
- 5 tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.
- 10 g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou
- 15 du réactif de Jones pour accéder aux acides.
- h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure
- 20 de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :
- J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.
- 25 On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.
- 30 Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

- i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que
- 5 l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

- 10 On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.
- j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique
- 15 selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- 20 Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent

25 d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, possèdent des propriétés inhibitrices de kinases d'une grande sélectivité.

- Les cdk jouent un rôle central dans l'initiation, le
- 30 développement et l'achèvement des événements du cycle cellulaire et ainsi, les molécules inhibitrices de cdk sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, psoriasis, croissance de champignons, de parasites (animaux,

protistes) : de telles molécules inhibitrices de cdk sont ainsi également susceptibles d'intervenir dans la régulation de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'alzheimer.

- 5 Des kinases particulièrement sensibles aux effets inhibiteurs des dérivés de la présente invention sont notamment les cdk1, cdk2, cdk4, cdk5 et cdk7.

Les produits de la présente invention sont donc doués de propriétés antimitotiques.

- 10 Les produits de la présente invention possèdent en plus de leurs propriétés inhibitrices spécifiques de kinases, des effets cellulaires intéressants tels que des propriétés antiprolifératives et notamment des effets sur l'apoptose.

- On sait par des travaux décrits dans la littérature tel que
15 dans WO 97/20842, que des rapports existent entre le cycle cellulaire et l'apoptose. Parmi les voies conduisant à l'apoptose, certaines sont dépendantes de kinases.

Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

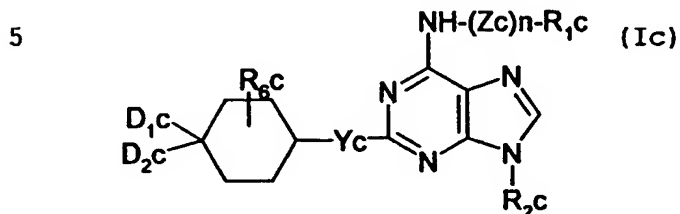
- 20 Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent donc tout particulièrement des propriétés

- 25 antimitotiques et anti-neurodégénératives.

- Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
30 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (Ic) :



10 dans laquelle:

Zc représente le radical divalent -CH₂-, -SO₂-, -CO-,
 -(CH₂)₂-NH-, -(CH₂)₂-Nalkyle, -(CH₂)₂-N-CH₂-phényle dans
 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués
 par un atome d'halogène, un radical hydroxyle,

15 trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de
 carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifié,

n représente l'entier 0 ou 1,

R_{1c} est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux
 phényle, -CH₂-phényle, -SO₂-phényle, pyridyle, alkyle et

20 -SO₂-alkyle, dans lesquels les radicaux alkyle renferment au
 plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués
 par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous
 les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou
 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les

25 radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle,
 trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4
 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou
 salifié, -NHR_{4c} et -CONHR_{4c} dans lesquels R_{4c} représente un
 atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4
 30 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement
 substitué par un radical NH₂,

R_{2c} représente un radical alkyle linéaire ou ramifié
 renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux

cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical
tétrahydrothiényle,

Yc représente l'atome d'oxygène ou le radical -NH ou -Nalkyle
dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au
5 plus 4 atomes de carbone,

D1c et D2c soit, identiques ou différents, sont choisis parmi
l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux
alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4
atomes de carbone et les radicaux -NH₂, -NH-COObu ou
10 -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié
renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble
le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle
linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,
R6c représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le
15 radical hydroxyle,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes
isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
20 pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule
(Ic).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre
de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exem-
ples et notamment les produits de formule (I) telle que
25 définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

- trans(.+-.)[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-tetrahydro-3-
furanyl)-9H-purin-6-y]amino]-benzoate d'ethyle
- (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-N2-(4-
aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-
30 furanyl)-9H-purine-2,6 diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-
cyclopentyl-N6-[2-[(phelylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-
diamine

- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoethyl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[[4-methoxyphenyl)methyl]amino]-9H-purine-2,6-diamine
- 5 2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chloro-3-trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphenylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine
- 10 diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chlorophenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
- 15 - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'ethyle
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- 20 purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-furalyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- 25 diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine.

30 Les médicaments, objet de l'invention, trouvent, par exemple, comme antimitotiques, leur emploi dans la chimiothérapie des cancers, ou encore dans le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des protistes ou à des champignons ou encore dans le traitement

de la maladie d'Alzheimer ou dans le traitement de l'apoptose neuronale.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimitotiques tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

Le produit de départ de formule (II) soit la dichloro 2,6 purine est connu et commercialisé.

Parmi les produits de départ de formules (III), (V), (VI), (VII), (XI), (XIV), (XV) et (XVI), certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du
5 métier.

Parmi les produits de départ commerciaux de formules (III), (V), (VI), (VII), (XI), (XIV), (XV) et (XVI), on peut citer par exemple, les produits de formule III suivants : cyclopentanol, le 3-hydroxytetrahydrofuranne, le 3-propanol,
10 le 3-hydroxythiophène ou encore le 2-butanol.

Parmi les produits commerciaux de formule (V), on peut citer le produit chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, l'éthyl-4-aminobenzoate, le 4-aminobenzamide, le méthyl-3-aminobenzoate ou encore la 3-aminobenzamide
15 Comme produits commerciaux de formule (XIV), on peut citer le trans-1,4-diaminocyclohexane ou encore trans-4-aminocyclohexanol.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en les
20 soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

On peut citer encore à titre d'exemple :

- comme produit de formule (VI), le phenylsulfonamide, le 3
25 bromophenylsulfonamide, le 4-terbutylphenylsulfonamide
- comme produit de formule (VII), l'éthylènediamine
- comme produit de formule (XI) le chlorure d'isopropylsulfonyl, le chlorure de
paraméthoxyphenylsulfonyl ou encore le chlorure de
30 trifluorométhanesulfonyl
- comme produit de formule (XVII), le benzaldéhyde, le paraméthoxybenzaldéhyde ou encore le paracyanobenzaldéhyde.
- La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (VIII), (IX), (X), (XII), (XIII), M1, M2 et M3.

L'invention a ainsi particulièrement pour objet

- 5 les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus

- 10 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie d'Alzheimer.

- 15 L'invention a également tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.

L'invention a notamment pour objet l'utilisation des produits

- 20 de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement
25 d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose neuronale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : trans(.+-.)[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-

- 30 tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-y]amino]-benzoate d'ethyle

STADE 1 : 9-cyclopentyl-2,6-dichloro-9H-purine

On mélange 378 mg de dichloro-2,6-purine, 5 ml de tétrahydrofuranne, 0,27 ml de cyclopentanol, 787 mg de triphenylphosphine (P(phenyl)3) et 0,46 ml de DEAD

(diethylazodicarboxylate) et agite une nuit à température ambiante puis évapore à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant CH₂Cl₂ 50, AcOEt 25, Cyclohexane 25.

- 5 On obtient ainsi 400mg de produit attendu.

RMN dans CDCl₃

1,80 à 2,10 (m) 6H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
2,35(m) 2H		
4,98 (m)	=C-N-CH-CH ₂	

- 10 8,15 (s) 8,16 (s) -CH=N

Spectre IR CHCl₃

1591 ; 1557 ; 1491 cm⁻¹ hétérocycle

1747 cm⁻¹ C=O

Stade 2 : 4-[[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-

- 15 yl)amino]methyl]-benzoate de méthyle

On mélange 450 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 10 ml de butanol, 347 mg de chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle et 290 mg de carbonate de potassium, et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 18

- 20 heures puis laisse revenir à température ambiante.

On ajoute alors 15 ml de H₂O, extrait par 2X50 ml de CH₂Cl₂ (chlorure de méthylène), sèche, filtre et évapore. On empâte alors dans l'éther isopropylique et sèche sous vide à environ 50°C.

- 25 On obtient ainsi 526 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolore.

Spectre IR CHCl₃

NH 3424 cm⁻¹

>=O 1720 cm⁻¹

- 30 hétérocycle et aromatique 1619 ; 1575 ; 1528 ; 1499 cm⁻¹

Stade 3 : Dichlorhydrate de trans-4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]methyl]-benzoate de butyle

On mélange 50 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 4 ml de butanol, 150 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 150°C pendant environ 24 heures, laisse revenir à température ambiante.

- 5 On ajoute alors 4 ml d'éther, essore et rince à l'éther puis sèche à température ambiante.

On reprend dans 4 ml d'éthanol, ajoute 2 ml d'HCl (acide chlorhydrique) à 1,4N dans de l'éthanol puis évapore.

On obtient ainsi 25 mg de produit attendu.

10 RMN dans DMSO

0,92 (t)

1,40 (m)

1,67 (m)

4,23 (t) O-C=

- 15 1,20 à 3,10 les C-CH₂

3,60 (masqué) =C-N-CH + NH₃-CH

4,75 (m) phényl-N-CH

4,85 (sl) phényl-CH₂-N-C=

7,55 à 7,90 AA'BB' =C-phényl-O

- 20 8,32 (sl) N=C-CH-N

EXEMPLE 2 : trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-

(phenylmethyl)-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine

STADE 1 : (.+-.)-2,6-dichloro-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine

- 25 On mélange 945 mg de dichloro-2,6-purine, 660 mg de 3-hydroxytetrahydrofuranne, 7,96 g de triphenylphosphine (P(phenyl)₃), 20 ml de tétrahydrofuranne puis ajoute en 10 minutes 1,16 g de DEAD (diethylazodicarboxylate) et agite une nuit à température ambiante. On verse sur un solution aqueuse
- 30 1M de NaH₂PO₃.

On extrait alors par 3 fois avec 20 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 20 ml d'eau, puis avec 10 ml de solution aqueuse saturée de NaCl, sèche et évapore à sec.

Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure

de méthylène/acétate d'éthyle/CH₃CN en proportion de 70/15/15 puis une seconde chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 50/50, on obtient ainsi 878 mg de produit

5 attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

	2,21 (m) 1H	}	CH ₂ central
	2,67 (m) 1H		
	4,02 (m)	}	O-CH ₂ -CH-
10	4,16 (m) 1H		
	4,02 (m)	}	O-CH ₂ -CH ₂
	4,24 (m) 1H		
	5,38 (m) 1H		CH ₂ -CH-N
	8,26 1H		H ₂

15 Stade 2 : (.+-.)-2-chloro-N-(phenylmethyl)-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine

On mélange 139 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2 ml de butanol et 0,06 ml de benzylamine et chauffe à une température d'environ 95°C pendant 5 heures 30. On laisse
20 alors revenir à température ambiante, laisse cristalliser, essore, lave par 10 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 50°C.

On obtient ainsi 157 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

25 RMN dans DMSO

	2,15 (m) 1H	}	CH ₂ en 4'
	2,60 (m) 1H		
	3,97 (m)	}	CH ₂ en 2'
	4,08 (dl)		
30	3,97 (m)	}	CH ₂ en 5'
	4,17 (m)		
	4,83 (s large)		NH-CH ₂ -phényle
	6,50 (large)		NH-CH ₂ -phényle
	5,30 (m)		H ₃ '

7,25 à 7,40 (m) 5H aromatiques

7,84 (s) H2

Stade 3 : trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-

(phenylmethyl)-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine

- 5 On mélange 656 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 133 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et porte à une température de 130 à 150°C pendant environ 5 heures puis laisse une nuit à température ambiante. On reprend alors par 10 ml d'eau et 20 ml d'acétate d'éthyle, laisse décanter, ré-
- 10 extrait par 2X 5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml d'eau et 10 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

- Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2, on ajoute
- 15 1,5 ml d'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol et laisse cristalliser. On dilue dans 2 ml d'acétate d'éthyle et laisse une heure à température ambiante. On essore, lave avec 5 ml d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 98 mg de produit attendu sous forme de
- 20 cristaux blanc/crème,

RMN dans DMSO

- 1,40 (m) 4H les H axiaux du cyclohexyle
- 2,04 (d) 4H les H équatoriaux du cyclohexyle
- 2,30 (m) 1H
- 25 2,50 (masqué) } CH-CH₂-CH₂-O
- 3,02 (m, large) 1H H4 axial
- 3,72 (t, large) 1H H1 axial
- 3,87 (m) 1H
- 4,10 (q) 1H } CH₂-CH₂-O-CH₂
- 30 3,99 (d) 2H CH₂-CH₂-O-CH₂
- 4,90 (s large) NH-CH₂-phényle
- 5,08 (m) 1H NH-CH₂-CH₂-O
- 7,26 (m) 1H
- 7,34 (m) 2H }

7,43 (m) 2H H aromatiques

8,08 (sl) >2H NH₂ (salifié)

8,23 (s) 1H N=CH-N

9,39 1H mobile

- 5 EXEMPLE 3 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N⁶-(phenylmethyl)-9H-purine-2,6-diamine

STADE 1 : 2,6-dichloro-9-(1-ethylpropyl)-9H-purine

- On mélange 1,32 mg de dichloro-2,6-purine, 2,75 g de
10 triphenylphosphine (P(phenyl)₃), 35 ml de tétrahydrofurane,
1,13 ml de 3-pentanol (10,5 mmoles), agite à température
ambiante et ajoute en 15 minutes 1,63 ml de DEAD
(diethylazodicarboxylate) (10,5 mM) et agite environ 20
heures à température ambiante. On verse sur une solution
15 aqueuse 1M de NaH₂PO₄, extrait par 3 fois avec 10 ml
d'acétate d'éthyle, lave avec 10 ml d'eau puis avec 10 ml de
chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et
évapore à sec.

- Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure
20 de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10 puis
une seconde chromatographie sur silice avec même éluant, on
obtient ainsi 1,12 g de produit attendu sous forme de
cristaux blancs.

Stade 2 : 2-chloro-9-(1-ethylpropyl)-N-(phenylmethyl)-9H-

- 25 purin-6-amine

- On mélange 191 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2,5
ml de butanol et 0,115 ml de benzylamine et chauffe à une
température d'environ 90 à 110°C pendant 5 heures. On laisse
alors revenir à température ambiante, laisse cristalliser,
30 essore, lave par 10 ml d'isopropanol et sèche sous vide à
environ 50°C.

On obtient ainsi 148 mg de produit attendu sous forme de
cristaux blancs.

Stade 3 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans-N²-(4-

aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-(phenylmethyl)-9H-purine-2,6-diamine

- On mélange 456 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 131 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et porte à une
- 5 température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis laisse revenir à température ambiante On dilue alors avec 5 ml d'eau et 5 ml d'acétate d'éthyle, laisse décanter, ré-extrait par 2X 10 ml d'acétate d'éthyle , lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et
- 10 évapore à sec.

- Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2, on salifie par une solution 1M d'acide mésotartrique dans l'éthanol, laisse cristalliser pendant une nuit à température ambiante .
- 15 On essore, lave avec 10 ml d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C.

On obtient ainsi 97 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

RMN dans DMSO

- | | | |
|----|-----------------|--|
| 20 | 0,70 (t) 6H | (CH ₃ -CH ₂) ₂ -CH |
| | 1,81 (m) 4H | (CH ₃ -CH ₂) ₂ -CH |
| | 1,22 (m) | |
| | 1,37 (m) 4H | les H axiaux du cyclohexyle |
| | 1,92 (d) 4H | les H équatoriaux du cyclohexyle |
| 25 | 2,95 (t) | H4 axial |
| | 3,57 (m, large) | H1 axial |
| | 3,87 (s) 2H | NH-CH ₂ -phényle |
| | 4,04 (m) 1H | =C-N-CH |
| | 7,20 | |
| 30 | 7,29 | |
| | 7,36 | H aromatiques |
| | 7,85 (s) 1H | N-CH-N= |
| | 6,16 (d) 1H | NH-CH |

7,85 (sl) }
4,59 (sl) } H mobiles

EXEMPLE 4 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-

5 2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-(phenylmethyl)-9H-purin-6-amine

On mélange 1,03g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 ci-dessus, 15 ml de butanol et 0,54 ml de benzylamine et
10 chauffe à une température d'environ 90 à 100°C pendant 4 heures. On laisse alors revenir à température ambiante et laisse une nuit. On dilue avec 10 ml d'isopropanol, laisse une heure à température ambiante, essore, lave par 20 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 50°C.

15 Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10 puis recristallisation dans un minimum d'isopropanol, on sèche sous vide à environ 50°C et obtient 114 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

20 Stade 2 : Chlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-N2-(4-hydroxycyclohexyl)-N6-(phenylmethyl)-9H-purine-2,6-diamine

On mélange 1g de trans-1,4-aminocyclohexanol que l'on porte à une température de 50 à 60°C puis ajoute 212 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et porte à une température de 140
25 à 150°C pendant environ 4 heures . On laisse alors revenir à une température de 100°C, ajoute 10ml d'eau, laisse décanter, ajoute 10 ml d'eau, 20 ml d'acétate d'éthyle et porte à une température d'environ 70°C . On ajoute alors 10 ml d'eau et laisse une nuit à température ambiante.

30 On laisse alors décanter, ré-extrait par 2 X 20 ml de chlorure de méthylène à 20% de méthanol, joint les phases organiques, lave par 10 ml d'eau et 10 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

On dissout alors dans le minimum d'éthanol, ajoute de

l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol et laisse cristalliser. On dilue dans 5 ml d'éthanol puis laisse une heure à température ambiante. On essore, lave avec 10 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C.

- 5 On obtient ainsi 215 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

- 1,30 (m) 4H les H axiaux centraux du cyclohexyle
 1,70 (m) 2H
 10 1,80 à 2,10
 2,18 (m) 2H les CH₂ du cyclopentyle
 1,80 à 2,10 les H équatoriaux centraux du cyclohexyle
 3,45 (m, large) 1H H₄ axial
 3,71 (m, large) 1H H₁ axial
 15 4,75 (m) 1H -CH cyclopentyle
 4,89 (s, large) 2H N-CH₂-phényle
 7,26 (m) 1H
 7,33 (m) 2H
 7,43 (d) 2H } H aromatiques
 20 8,28 =N-CH=N
 9,41 à 5,94 1H mobile

EXEMPLE 5 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-(phenylmethyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purine-2,6-diamine

- 25 STADE 1 : 2,6-dichloro-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purine

On mélange 312 mg de 3-hydroxythiophène, 380 mg de 2,6-dichloropurine, 6 ml de tétrahydrofuranne, 786 mg de triphenylphosphine (P(phenyl)₃), mélange à température ambiante puis ajoute en 10 minutes 0,47 ml de DEAD

- 30 (diethylazodicarboxylate) et agite une nuit à température ambiante.

On ajoute alors 10 ml de NaH₂PO₄ en solution aqueuse 1M, extrait par 3 fois avec 10 ml de chlorure de méthylène, lave avec 10 ml d'eau avec 5 de chlorure de sodium en solution

aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 75/25 puis 90/10, on empâte à température ambiante dans 5 ml d'éther

- 5 isopropylique, essore, lave avec 5 ml d'éther isopropylique et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 137 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : 2-chloro-N-(phenylmethyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purin-6-amine

- 10 On mélange 120 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2 ml de butanol et 0,105 ml de benzylamine et chauffe à une température d'environ 95 à 100°C pendant 10 heures. On laisse alors revenir à température ambiante et dilue alors dans 5 ml d'isopropanol, essore, lave par 5 ml d'isopropanol et sèche
- 15 sous vide à environ 30°C.

On obtient ainsi 132 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 3 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(phenylmethyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-

- 20 9H-purine-2,6-diamine

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température de 60 à 70°C, ajoute alors 119 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et porte à une température de 130 à 140°C pendant 3 heures. On laisse revenir à température

- 25 ambiante, ajoute 5 ml d'eau extrait par 3 X 10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml d'eau et 5 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH4OH) en proportion de 98/2, on salifie

- 30 par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol et laisse cristalliser 2 jours à température ambiante. On essore, lave avec 10 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C.

On obtient ainsi 112 mg de produit attendu sous forme de

cristaux blanc/crème.

RMN dans DMSO

	1,37 (m)	}	4H les H axiaux du cyclohexyle
	1,53 (m)		
5	2,04 (d)		4H les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,45	}	-S-CH ₂ -CH ₂ -CH
	2,55 (masqué)		
	2,97 (m)		-S-CH ₂ -CH ₂ -CH
	3,02 (masqué)		H4 supposé axial
10	3,32 (m)	}	-S-CH ₂ -CH
	3,24 (m) 2H		
	3,73 (t) 1H		H1 axial
	4,90 (s,1)		NH-CH ₂ -phényle
	5,07 (m) 1H		N=CH ₂ -N-CH-
15	7,27 (m) 1H	}	H aromatiques
	7,35 (m) 2H		
	7,43 (m) 2H		
	8,33 (s) 1H		N=CH-N
	8,11 (sl)	}	H mobiles
20	9,49 (sl)		

EXEMPLE 6 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-
N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9-
(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6 diamine

STADE 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-

25 benzoate d'ethyle

On introduit à température ambiante 86 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 2 ml de nbutanol et 66 mg de éthyl-4-aminobenzoate et plonge dans un bain à la température d'environ 100°C pendant 7 heures sous agitation

30 puis laisse revenir à température ambiante.

On essore et rince à l'éther puis sèche sous vide

On obtient ainsi 74 mg de produit attendu sous forme de poudre beige.

RMN dans DMSO

	1,33 (t)	3H	-CO-CH ₂ -CH ₃
	4,30 (a)	2H	-CO-CH ₂ -CH ₃
	1,72 (m)	2H	
	1,89 (m)	2H	
5	2,01 (m)	2H	
	2,18 (m)	2H	CH ₂ du cyclopentyle
	4,88 (q)	1H	CH ₂ -CH-N
	7,95	2H	} AA' BB' N-phényle-CO
	8,05	2H	
10	8,53 (s)	1H	CH du cycle purine
	10,69		NH

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'ethyle

- 15 On porte 1,14 g de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C puis ajoute 386 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus : on laisse sous agitation pendant 3 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante.

- On ajoute alors 10 ml d'eau, essore, lave à l'eau et sèche à 20 une température d'environ 50°C.

On reprend 110 mg dans 10 ml de méthanol, ajoute 4 ml d'HCl à 1,4N dans l'éthanol puis concentre à ~ 4 ml: on laisse cristalliser, essore et lave à l'éthanol puis sèche à une température d'environ 50°C.

- 25 On obtient ainsi 110 mg de produit attendu sous forme de poudre beige.

RMN dans DMSO

	1,32 (t)	CO ₂ -CH ₂ -CH ₃
	4,31 (q)	CO ₂ -CH ₂ -CH ₃
30	1,39 (m)	
	1,52 (m)	CH ₂ axiaux du cyclohexyle
	2,10 (m)	
	2,06 (m)	CH ₂ équatoriaux du cyclohexyle
	3,03 (l)	

3,68 (tl) H axial isomère trans du cyclopentyle

4,85 (l) -N-CH du cyclopentyle

2,16 (m) CH₂ en alpha du cyclopentyle

1,70 et 1,90 (m) CH₂ en bêta du cyclopentyle

5 7,98 (d) 2H

8,18 masqué 5H AA' BB' -NH-phényle-C= + -N=CH- + -NH₂

7,58 ; 9,28 ; 11,13 absorptions mobiles

EXEMPLE 7 : Trichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-
9-cyclopentyl-N⁶-[2-[(phelylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-

10 2,6-diamine

Stade 1 : N-(2-aminoethyl)-2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-
amine

On mélange 3g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 ,
21 ml de butanol, 7,5 ml de 1,2-ethanediamine et porte à

15 75°C pendant 3 heures. On évapore le solvant et après
chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de
méthylène/méthanol/ ammoniacque en proportion de 85/15/1,5,
on obtient 2,73 g de produit attendu sous forme de résine
jaune.

20 Spectre IR CHCl₃

NH 3423 cm⁻¹

>=O 1685 cm⁻¹

heterocycle 1619 ; 1576 ; 1530 ; 1498 cm⁻¹

Stade 2 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-

25 [(phenylmethyl)amino]ethyl]-9H-purin-6-amine

On mélange 141 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2
ml de méthanol, 0,07 ml de benzaldéhyde, 0,1 ml d'acide
acétique et 0,055g de NaBH₃CN et laisse à température
ambiante pendant environ 4 heures.

30 On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml
solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le
solvant. Après chromatographie sur silice avec pour éluant
CH₂Cl₂/méthanol/ammoniacque en proportion de 90/10/1, on
obtient 100 mg de produit attendu.

Stade 3 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(phelylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine

- On procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir de 0,090 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 277 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C pendant 2 heures. On purifie sur cartouche de silice avec CH₂Cl₂/methanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5. Le produit est salifié pour une solution de HCl dans EOOH 1,4N.
- 10 On obtient ainsi 70 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

- | | | |
|-----------------------|---|--|
| 1,34 (m) 2H | } | les H axiaux du cyclohexyle |
| 1,48 (m) 2H | | |
| 1,70 (m) | | |
| 15 1,90 (m) | | |
| 2,04 (m) | | les CH ₂ du cyclopentyle |
| 2,14 (m) | | + les CH ₂ équatoriaux du cyclohexyle |
| 3,03 (sl) | | H4 axial |
| 3,93 (sl) | | H1 axial |
| 20 3,23 (sl) | } | les CH ₂ -N |
| 3,67 (supposé masqué) | | |
| 4,23 (sl) | | |
| 4,75 (m) | | CH du cyclopentyle |
| 7,42 (m) | | |
| 25 7,56 (m) | | -phényle- |
| 8,14 (s) | | N-CH-N |
| 7,97 | } | H supposés mobiles |
| 8,33 | | |
| 9,26 | | |

- 30 EXEMPLE 8 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzenesulfonamide

On mélange 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 ci-dessus, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 157 mg de benzènesulfonamide et 390 mg de carbonate de césium (Cs_2CO_3) et agite à une température d'environ 100°C pendant 2 heures.

- 5 On ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique 2N et 4 ml d'eau , extrait par 30 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec. On empâte alors dans 5 ml d'éther et sèche sous vide à environ 50°C . On obtient ainsi 237 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

- 10 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-benzenesulfonamide

On porte 570 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température d'environ 140°C puis ajoute 188 mg du produit

- 15 obtenu au stade 1 ci-dessus et laisse à cette température pendant environ 5 heures. On laisse alors revenir à température ambiante. On ajoute 10 ml d'eau, essore et sèche sous vide à une température d'environ 50°C . Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de
- 20 méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 70/30/1, on empâte dans 5 ml d'éther et sèche à une température d'environ 50°C .

On obtient ainsi 40 mg de produit attendu sous forme de cristaux brun.

- 25 RMN dans DMSO

- | | | |
|------------------|---|-------------------------------------|
| 1,32 (m) 2H | } | les H axiaux du cyclohexyle |
| 1,48 (m) 2H | | |
| 1,67 (m) 2H | } | les CH ₂ du cyclopentyle |
| 1,87 (m) 2H | | |
| 30 2,04 (masqué) | | |
| 3,04 (sl) 1H | | H4 axial |
| 3,56 (tl) 1H | | H1 axial |
| 4,70 (m) 1H | | CH du cyclopentyle |

7,59 (m) 3H }
 7,96 (m) 1H } H aromatiques
 8,12 (s) 1H N=CH-N
 8,04 H supposés mobiles

- 5 EXEMPLE 9 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-
 N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-(phenylmethyl)-
 9H-purine-2,6-diamine

STADE 1 : (.+-.)-2,6-dichloro-9-(1-méthylpropyl)-9H-purine

- On procède comme au stade 1 de l'exemple 3 et mélange
 10 1,32 mg de dichloro-2,6-purine, 2,75 g de triphenylphosphine
 (P(phenyl)₃), 35 ml de tétrahydrofuranne et 0,96 ml de 2-
 butanol, agite à température ambiante et ajoute en environ 20
 minutes 1,63 ml de DEAD (diethylazodicarboxylate) et agite
 une nuit à température ambiante. On verse sur 10 ml d'une
 15 solution 1 M de NaH₂PO₄ extrait par 3 fois avec 10 ml
 d'acétate d'éthyle, lave avec 10 ml d'eau puis avec 5 ml de
 chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et
 évapore à sec.

- Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure
 20 de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10 puis
 une autre chromatographie sur silice avec pour éluant
 cyclohexane/acétate d'éthyle/chlorure de méthylène en
 proportion de 70/15/15, on obtient 1,27 g de produit attendu
 sous forme de cristaux blancs.

- 25 Stade 2 : 4-amino-benzoate d'éthyle

- On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 et mélange 161 mg
 du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 3 ml de butanol et
 0,132 ml de benzylamine et chauffe à une température
 d'environ 90 à 110°C pendant environ 5 heures. On laisse
 30 alors revenir à température ambiante, laisse cristalliser,
 dilue par 10 ml d'isopropanol, essore, lave par 10 ml
 d'isopropanol et sèche sous vide à environ 50°C. Après
 chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de
 méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 50/50, on obtient

ainsi 179 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 3 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-(phénylméthyl)-

5 9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 et porte 388 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température de 150°C et rajoute 107 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et laisse à une température de 140 à 150°C pendant environ 17 heures puis laisse revenir à température ambiante. On reprend alors avec 10 ml d'acétate d'éthyle/eau en proportion de 50/50, laisse décanter, ré-extrait par 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

15 Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2, on ajoute 10 ml d'une solution 1M d'acide m tartrique dans l'éthanol et laisse cristalliser. Puis on essore, lave avec 2X1 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C.

20 On obtient ainsi 78 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

0,73 (t) 3H	CH ₃ -CH ₂ -CH-CH ₃
1,69 à 1,99 (m)	CH ₃ -CH ₂ -CH-CH ₃
25 1,44 (d)	CH ₃ -CH ₂ -CH-CH ₃
4,27 (m) 1H	CH ₃ -CH ₂ -CH-CH ₃
1,11 à 1,41 (m)	les H axiaux du cyclohexyle
1,91 (d)	les H équatoriaux du cyclohexyle
2,95 (t)	H4 axial
30 3,58 (m)	H1 axial
4,59 (sl) 2H	phényle-CH ₂ -NH
6,17 (d) <1H	NH-CH

7,19 (m) 1H
 7,28 (m) 2H
 7,34 (m) 2H } H aromatiques
 7,77-7,74 N=CH-N

5 9,24 }
 7,81 } H supposés mobiles

EXEMPLE 10 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-4-méthyl-benzenesulfonamide

10 Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]ethyl]-4-méthyl-benzenesulfonamide

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 de NEt₃ (triéthylamine) et 230 mg de chlorure de l'acide 4-méthyl-

15 benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ une demi-heure. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 2 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml d'eau, sèche et évapore.

On empâte avec ? ?ml d'éther, essore et sèche.

20 On obtient ainsi 345 mg de produit attendu sous forme solide beige.

Stade 2 : : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-4-méthyl-benzenesulfonamide

25 On mélange 320 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 844 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis descend à 80°C, ajoute alors 5 ml AcOEt, puis 10 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2X10 ml d'acétate
 30 d'éthyle, lave par 10 ml de solution de chlorure de sodium saturée puis sèche.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1, on ajoute 1,5 ml d'acide

chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre ,
rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide.

On obtient ainsi 173 mg de produit attendu sous forme de
cristaux blancs.

5 RMN dans DMSO

	1,39 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,53 (m) 2H		
	1,71 (m) 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
	1,90 (m) 2H		
10	2,07 (masqué)		
	2,18 (m) 2H		
	2,34 (s) 3H		phényle-CH ₃
	3,10 (m) 3H		1(CH ₂) ₂ -NH + H ₄ supposé axial
	3,71 (m) 3H		1(CH ₂) ₂ -NH + H ₁ supposé axial
15	4,76 (m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,29 2H	}	-phényle-SO ₂
	7,65 2H AA'BB'		
	8,10 (sl) <3H		NH ₂ + N=CH-N
	7,54		
20	8,26		
	8,81		H supposés mobiles

EXEMPLE 11 : trans(.+-.)[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-(
(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate d'ethyle

Stade 1 : (.+-.)-4-[[2-chloro-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-
25 purin-6-yl]amino]-benzoate d'ethyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 181
mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 3 ml de
butanol et en utilisant 124 ml de 4-amino-benzoate d'ethyle à
la place de la benzylamine.

30 On obtient ainsi 214 mg de produit attendu sous forme de
cristaux blancs.

RMN dans DMSO

	2,31 (m)	
	2,55 (m) 2H	CH-CH ₂ -CH ₂

- 3,91 (m) 2H O-CH₂-CH
 5,22 (m) 2H O-CH₂-CH
 3,86 (m) 1H }
 4,14 (m) 1H } O-CH₂-CH₂
- 5 1,33 (t)
 4,30 (q) CO₂-CH₃-CH₂ ? ?
 7,95 à 8,03 AA'BB' N-phényle-C=
 8,41 (s) 1H N=CH-N
 10,71 (s) =C-NH
- 10 Stade 2 : trans(.+-.)[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-y]amino]-benzoate d'ethyle
 On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 600 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.
- 15 Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/triéthylamine (TEA) en proportion de 95/5, ou salifie par 1 à 2 ml d'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol. On dilue dans 3 ml d'acétate d'éthyle, laisse deux heures à température ambiante, essore, lave avec 5 ml
- 20 d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 110 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.
- RMN dans DMSO
- 1,32 (t) CO₂-CH₂-CH₃
 25 4,30 (q) CO₂-CH₂-CH₃
 1,30 à 1,60 les H axiaux du cyclohexyle
 2,07 les H équatoriaux du cyclohexyle
 2,36 (m) }
 2,50 (m) } CH₂ en 4
 30 3,02 CH₂-N+
 3,69 CH-NC=
 3,86 (m) }
 4,13 (m) } CH₂ en 5

- 3,97 (m) }
 4,05 (m) } CH₂ en 2
 5,17 (sl) H₃
 7,96 à 8,17 -phényle-O-
 5 8,17 faible absorption mobile NH₃⁺
 9,11 (s) à 11,07 (s) NH
 7,56 autres H mobiles

EXEMPLE 12 : Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-(2-aminoethyl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine

- 10 On mélange 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 10 ml de butanol et 690 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 150°C pendant environ 4 jours. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de
 15 70/25/05. On salifie par une solution de HCl à 1,4N dans l'éthanol et on obtient ainsi 60 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

- 1,25 à 1,55 les H axiaux du cyclohexyle
 1,60 à 2,23 les H équatoriaux du cyclohexyle
 20 et les CH₂ du cyclopentyle
 3,11 CH-+N
 3,77 =C-NH-CH-
 3,05 }
 3,68 (1) } =C-N-CH₂
 25 4,77 (sl) N=C-N-CH
 8,16 (sl) H mobiles

EXEMPLE 13 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans (.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6 diamine

- 30 Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 133 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 2 ml de butanol et en utilisant 0,2 mg de 3-iodo-benzenemethanamine

(1,1 éq) à la place de la benzylamine.

On obtient ainsi 208 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans CDCl₃

- 5 2,16 (m) }
 2,61 (m) } CH₂ en 4
 3,97 (m) }
 4,19 (m) } CH₂ en 5
 3,98 (m) }
 10 4,09 (dl) } CH₂ en 2
 5,31 (m) H₃
 6,57 (sl) NH
 7,07 (t) H_{5'}
 7,34 (d)
 15 7,62 (d) H_{4'} et H_{6'}
 7,73 (sl) H_{2'}
 7,90 (s) CH=N

Stade 2 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-
 N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9-

- 20 (tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6 diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 187 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 470 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.

Après purification sur silice avec pour éluant

- 25 méthanol/Ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification avec une solution 1m d'acide m. tartrique dans l'éthanol, on abandonne une nuit à température ambiante, essore, lave avec 10 ml d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C.

- 30 On obtient ainsi 137 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

- 1,29 (m) les CH₂ axiaux du cyclohexyle
 1,93 (d) les CH₂ équatoriaux du cyclohexyle

- 2,27 (m) }
 2,40 (m) } 2H O-CH₂-CH₂
 2,95 (tl) 1H H4 axial
 3,60 (m) 1H H1 axial
 5 3,77 à 4,00 4H en excès
 4,08 (?) 1H les CH₂-O
 4,56 (sl) 2H phényle-CH₂-NH
 4,94 (m) 1H -N-CH-CH₂-O
 6,31 (d) <1H NH-CH
 10 7,11 (t) 1H H5'
 7,35 (d) 1H }
 7,57 (d) 1H } H4' H6'
 7,71 (s) 1H H2'
 7,73 (s) 1H N=CH-N
 15 7,99 H supposé mobile

EXEMPLE 14 : Sel de sodium de l'acide trans-4((2-(4-aminocyclohexyl)-amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)-benzoïque

- On introduit à température ambiante 240 mg du produit de
 20 l'exemple 6, 10 ml d'éthanol puis 1 ml de soude (.+-.)-2-chloro-N-propyl-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine, agite à température ambiante pendant environ 20 heures, chauffe à environ 95°C pendant environ 3 heures puis laisse une nuit à température ambiante puis évapore à sec.
 25 On empâte dans l'acide acétique puis l'éther, sèche à environ 50 °C et obtient ainsi 244 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

- 1,17 (m) 2H }
 30 1,26 (m) 2H } les H axiaux du cyclohexyle
 1,67 (m)
 1,83 (m)
 1,98 (m) 12H les H équatoriaux du cyclohexyle +
 2,08 (m) les CH₂ du cyclopentyle

	2,53 (masqué)	H4 axial
	3,65 (ml) 1H	H1 axial
	4,68 (m) 1H	CH du cyclopentyle
	6,43 (d) <1H	-HN-CH-
5	7,76 2H	} AA' BB' NH-phényle-CHO
	7,91 2H	
	7,88 (s) 1H	-N=CH-N-
	9,28	H supposé mobile

EXEMPLE 15 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-propyl-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 181 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 3 ml de butanol et en utilisant 0,062 ml de 1-propanamine à la place de la benzylamine.

On obtient ainsi 136 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

20 RMN dans DMSO

	1,02 (t)	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
	1,71 (m)	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
	3,59 (m)	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
	2,17 (m)	} CH ₂ en 4
25	2,61 (m)	
	3,99 (m)	} CH ₂ en 2
	4,09 (dl)	
	3,99 (m)	} CH ₂ en 5
	4,19 (m)	
30	6,04 et 5,80	NH dédoublé
	7,89 (s)	CH=N

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 109 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 445 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.

Après purification sur silice avec pour éluant

- 5 méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2, on salifie par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol. On obtient ainsi 78 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

- 10 0,94 (t) 3H CH₃-CH₂-CH₂-NH-
 1,65 (m) 2H CH₃-CH₂-CH₂-NH
 3,58 (sl, masqué) CH₃-CH₂-CH₂-NH
 1,37 à 1,52 les H axiaux du cyclohexyle
 2,08 les H équatoriaux du cyclohexyle
 15 3,05 (nl) 1H H4 axial
 3,72 (tl) 1H H1 axial
 8,12 (sl) N=CHN = H mobiles (NH₂)
 9,32 (sl) <1H H mobile

EXEMPLE 16 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-

- 20 aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-(1-methylethyl)-benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-4-(1-methylethyl)-benzenesulfonamide

- On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 et mélange 257 mg
 25 du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs₂CO₃) et 199 mg de 4-(1-methylethyl)-benzenesulfonamide

à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse

- 30 revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec.

On cristallise dans 5 ml d'éther, essore et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 187 mg de produit

attendu sous forme de cristaux incolores.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-(1-methylethyl)-benzenesulfonamide

- 5 On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 456 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 168 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température de 150°C pendant environ 3 heures 30 puis laisse alors revenir à température ambiante.
- 10 On ajoute 10 ml d'eau, essore, lave avec 5 ml d'eau et sèche sous vide à une température d'environ 50°C.
- On acidifie à pH=4-5, extrait par 10 ml d'acétate d'éthyle puis évapore à sec le produit dans la phase aqueuse.
- On dissout dans 5 ml d'éthanol, ajoute 5 ml d'éthanol/acide
- 15 chlorhydrique 1,4N, évapore à sec, empâte dans 5 ml d'éther et obtient ainsi 42 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

- | | | | |
|----|---------------|--|---------------------------------------|
| | 1,22 (d) 6H | CH ₃ -CH | |
| 20 | 2,98 (m) 1H | CH ₃ -CH | |
| | 1,33 (m) 2H | } | les H axiaux du cyclohexyle |
| | 1,53 (m) 2H | | |
| | 1,68 (m) 2H | | |
| | 1,88 (m) 2H | les CH ₂ du cyclopentyle | |
| 25 | 2,06 (m) 8H | + les CH ₂ équatoriaux du cyclohexyle | |
| | 3,00 (masqué) | H4 axial | |
| | 3,57 (m) | H1 axial | |
| | 4,71 (m) 1H | CH du cyclopentyle | |
| | 7,43 2H | } | AA' BB' iPr-phényle-SO ₂ - |
| 30 | 7,88 2H | | |
| | 8,11 (s) 1H | N=CH-N | |
| | 5,10 | } | H supposés mobiles |
| | 8,22 | | |

EXEMPLE 17 : Trichlorohydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-methoxyphenyl)methyl]amino]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[4-

5 methoxyphenyl)methyl]amino]ethyl]-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 0,2 ml de 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[4-methoxyphenyl)methyl]amino]ethyl]-9H-purin-6-amine à la place
 10 du benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique et 100 mg de NaBH₃CN et agite à température ambiante pendant environ 6 heures
 On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml d'une solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant
 15 Après chromatographie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1 on obtient ainsi 208 mg de produit attendu.

Stade 2 : Trichlorohydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-methoxyphenyl)methyl]amino]-9H-purine-2,6-diamine

20 On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 186 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 490 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C pendant 10 heures. On purifie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH/85/15/1,5 puis salifie par une solution
 25 d'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol.
 On obtient ainsi 60 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,38 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
1,55 (m) 2H		
30 1,71 (m)	}	les CH ₂ du cyclopentyle
1,90 (m)		
2,05 (masqué)		
2,17 (m)		
2,06 (m)		les H équatoriaux du cyclohexyle

63

	3,04 (m,1)		H4 axial
	3,23 (sl) 2H	}	NH-CH ₂ -CH ₂ -NH
	3,99 (sl) 2H		
	3,71 (m)		H1 axial
5	3,78 (s)		O-CH ₃
	4,15 (s) 2H		NH-CH ₂ -phényle
	4,77 (m)		CH du cyclopentyle
	6,96 2H	}	O-phényle-
	7,51 2H AA'BB'		
10	8,24 (s) 1H		N=CH-N-
	8,12	}	H supposés mobiles
	8,70		
	9,42		

EXEMPLE 18 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-

15 9-cyclopentyl-N6-[2-[[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino]ethyl]-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg
 20 du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 250 mg de 7-methoxy-1,3-benzodioxole-5-carboxaldehyde à la place du benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique et 0,4 ml de tétrahydrofurane et laisse pendant 4 heures à température ambiante. On ajoute alors 100 mg de
 25 NaBH₃CN et agite à température ambiante pendant environ 3 heures.

On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant.

30 Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1, on obtient ainsi 311 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 65 mg
 5 du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 743 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C pendant 3 heures. On traite par 10 ml d'eau et extrait à 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 10 ml de NaCl (solution aqueuse saturée) et sèche sur MgSO₄. On salifie avec HCL/EtOH 1, 4N, filtre
 10 lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C. On obtient ainsi 161 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,35 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,53 (m) 2H		
15	1,70 (m) 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
	1,89 (m) 2H		
	2,06 (masqué)		
	2,15 (m) 2H		
	???		les H équatoriaux du cyclohexyle ??
20	3,03 (m,1) 1H		H4 axial
	3,21 (sl) 2H	}	NH-CH ₂ -CH ₂ -NH
	3,96 (sl)		
	3,70 (tl)		H1 axial
	3,83 (s)		O-CH ₃
25	4,12 (s) 2H		NH-CH ₂ -phényle
	4,76 (m) 1H		CH du cyclopentyle
	6,01 (s) 2H		O-CH ₂ -O
	6,84 (d)	}	H4 H6
	6,96 (d)		
30	8,24 (s) 1H		N=CH-N-
	9,42	}	H supposés mobiles
	8,63		
	8,08		

EXEMPLE 19 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chloro-3-trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine

- 5 Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de
10 méthanol, 292 mg de 4-chloro-3 trifluoromethyl- benzaldéhyde à la place du benzaldéhyde et 0,2 ml d'acide acétique puis agite à température ambiante pendant environ 3 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH3CN et agite à température ambiante pendant environ 3 heures
15 On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H2O, puis 5 ml de solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en
20 proportion de 90/10/1, on obtient 367 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chloro-3-trifluoromethyl)phenyl]methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine

- 25 On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 320 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 770 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 3 heures .

Après purification par chromatographie sur silice avec pour
30 éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/25/1,5 on salifie avec HCl/EtOH 1,4N , filtre, lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C.
On obtient ainsi 166 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,35 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,54 (m) 2H		
	1,70 (m) 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
	1,90 (m) 2H		
5	2,03 (masqué)		
	2,16 (m) 2H		
	2,03 (m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,03 (m, l) 1H		H4 axial
	3,72 (tl)		H1 axial
10	9,28 (sl) 2H		
	4,00 (sl)		NH-CH ₂ -CH ₂ -NH
	4,34 (sl) 2H		NH-CH ₂ -phényle
	4,78 (m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,94 (dd) 1H	H5'	
15	7,77 (d) 1H	H6'	
	8,15 (d) 1H	H3'	
	8,33 (s) 1H		N=CH-N-
	8,11	}	H supposés mobiles
	8,84		
20	9,73		

EXEMPLE 20 : Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N₆-[(diphenylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-

25 [(diphenylmethyl)amino]ethyl]-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 141 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 2 ml de méthanol, 0,7 ml (15 éq) de benzaldéhyde et 0,1 ml d'acide acétique puis agite à température ambiante pendant environ 3 heures. On ajoute alors 55 mg de cyanoborohydrure de sodium (NaBH₃CN) et agite à température ambiante pendant 1 heure. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml de solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 70/30, le produit obtenu est empâté dans l'hexane et on obtient ainsi 143 mg de produit attendu.

5 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphenylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 90 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 222 mg de trans-
10 1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 2 heures .

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5 on salifie avec HCl/EtOH 1,4N ,
15 filtre, lave avec 5 ml d'EtOH puis sèche à ~ 50°C.

RMN dans DMSO

	1,37 (m) 2H	} les H axiaux du cyclohexyle
	1,53 (m) 2H	
	1,72 (m)	
20	1,90 (m)	
	2,04 (m)	les H équatoriaux du cyclohexyle et
	2,18 (m)	les CH2 du cyclopentyle
	3,04 (sl) 1H	H4 axial
	3,24 (sl) 2H	} NH-CH2-CH2-NH
25	3,97 (tl)	
	3,68 (tl) 1H	H1 axial
	4,29 (sl) 2H	NH-CH2-phényle
	4,75 (m) 1H	=C-N-CH
	7,34 (m)	} les aromatiques
30	7,61 (sl) 10H	
	8,19	
	8,08	} H supposés mobiles
	8,68	

EXEMPLE 21 : Dichlorhydrate de l'acide trans-4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]methyl]-benzoïque

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir de 741 mg
 5 de trans-1,4-diaminocyclohexane que l'on chauffe à environ 140°C puis ajoute 500 mg du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1 et laisse à cette température pendant environ 3 heures puis laisse revenir à température ambiante. On rajoute 5 ml H₂O, puis filtre.

10 On reprend le précipité dans 10 ml d'éthanol puis ajoute 3 ml d'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, filtre l'insoluble et évapore à sec.

On empâte le résidu à l'éther, sèche à température ambiante et obtient ainsi 45 mg de produit attendu.

15 RMN dans DMSO

1,34 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
1,48 (m) 2H		
1,70 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
1,89 2H		
20 2,01 masqué		
2,17 2H		
2,01 (m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
3,01 (sl) 1H		H4 axial
3,68 (tl) 1H		H1 axial
25 4,76 (m) 1H		CH du cyclopentyle
4,91 (sl) 2H		HN-CH ₂ -phényle
7,50 2H	}	AA' BB' phényle-CHO
7,91 2H		
8,01	}	H supposés mobiles
30 9,26		

EXEMPLE 22 : Trichlorhydrate de trans 4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]methyl]-benzoate de methyle

Stade 1 : 4-[[[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]ethyl]amino]methyl]-benzoate de methyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de

- 5 méthanol, 230 mg de 4-formyl-benzoate de methyle à la place du benzaldéhyde et 0,2 ml d'acide acétique puis agite à température ambiante pendant 5 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH₃CN et agite à température ambiante pendant environ 1 heure.

- 10 On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en

- 15 proportion de 95/05/0,5, on obtient 260 mg de produit attendu.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans 4-[[[2[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]methyl]-benzoate de methyle

- 20 On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 256 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 700 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 4 heures. On extrait alors par 3x10 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de solution aqueuse saturée de
- 25 chlorure de sodium .

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on salifie avec HCl/EtOH 1,4N , filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C.

- 30 On obtient ainsi 70 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,38 (m) 2H

1,52 (m) 2H

1,70-1,89

} les H axiaux du cyclohexyle
}

70

	2,06 (masqué)-2,17	les CH ₂ du cyclopentyle
	2,04 (m)	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04 (sl) 1H	H4 axial
	3,28 (sl) 2H	} NH-CH ₂ -CH ₂ -NH
5	4,00 (sl)	
	3,72 (tl) 1H	H1 axial
	4,32 (sl) 2H	NH-CH ₂ -phényle
	4,77	CH du cyclopentyle
	3,88 (s) CO ₂ -CH ₃	
10	7,74 2H	
	7,98 2H AA' BB'	phényle-CO ₂ CH ₃
	7,69 2H	
	7,89 2H AA' BB'	phényle-CO ₂ H
	8,33	N=CH-N
15	8,13	} H supposés mobiles
	8,90	
	9,48	
	9,68	

EXEMPLE 23 : Trichlorhydrate de trans-N₂-(4-

20 aminocyclohexyl)-N₆-[4cyanophenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[[4-cyanophenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280
 25 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 184 mg de 4-cyano-benzaldéhyde (4-cyanobenzaldéhyde) à la place du benzaldéhyde, 4 ml de méthanol et 0,2 ml d'acide acétique et 0,5 ml de tétrahydrofurane puis agite à température ambiante pendant environ 5 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH₃CN
 30 et agite à température ambiante pendant 1 heure.

On rajoute 10 ml AcOET, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/hydroxylamine en proportion de 95/05/0,33, on obtient 347 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

5 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4cyanophenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 250 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 720 mg de trans-10 1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 4 heures. On reprend avec 10 ml H₂O et extrait alors 3X10 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé .

Après purification par chromatographie sur silice avec pour 15 éluant chlorure de méthylène/méthanol/hydroxylamine en proportion de 85/15/1,5, on salifie avec HCl/EtOH 1,4N , filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C.

On obtient ainsi 222 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

20	1,36 (m) 2H		
	1,55 ? ? (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,70 (m) 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
	1,89 (m) 2H		
	2,05 (masqué)		
25	2,17 (m) 2H		les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,04 (m)		H4 axial
	3,04 (sl) 1H		H1 axial
	3,73 (tl) 1H		
	3,28 (sl) 2H	}	NH-CH ₂ -CH ₂ -NH
30	4,02 (sl) 2H		
	4,33 (sl) 2H		NH-CH ₂ -phényle
	4,78 (m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,83 2H	}	phényle-CN
	7,88 2H AA' BB'		

8,39 (sl) 1H N=CH-N

8,19

9,02



H supposés mobiles

EXEMPLE 24 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-

5 9-cyclopentyl-N6-[2-[[3,4-5

trimethoxyphenyl)methyl]amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[3,4,5-

trimethoxyphenyl)methyl]amino]ethyl]-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg

10 du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 275 mg de

3,4,5 triméthoxybenzaldéhyde à la place du benzaldéhyde, 4 ml

de méthanol et 0,2 ml d'acide acétique puis agite à

température ambiante pendant 5 heures. On ajoute alors 100 mg

de NaBH₃CN et agite à température ambiante pendant environ 1

15 heure.

On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml

solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le

solvant.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour

20 éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en

proportion de 95/05/0,33, on obtient 305 mg de produit

attendu sous forme de cristaux blancs

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-

cyclopentyl-N6-[2-[[3,4-5

25 trimethoxyphenyl)methyl]amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 297 mg

du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 735 mg de trans-

1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 3

heures 30. On verse sur 10 ml H₂O et extrait alors par 3X 10

30 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de chlorure de sodium

saturé.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour

éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en

proportion de 85/15/1,5, on salifie avec HCl/EtOH 1,4N ,
filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C.

RMN dans DMSO

	1,38 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
5	1,52 (m) 2H		
	2,07 (m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04 (ml) 1H		H4 axial
	3,73		(masqué partiellement) H1 axial
	1,70	}	les C-CH ₂ C ? ?
10	1,98		
	2,18		
	4,78		N-CH N-cyclopentyle
	3,24 (ml) 2H	}	NH-CH ₂ -CH ₂ -NH
	4,02 (sl) 2H		
15	3,68 (s)	}	O-CH ₃
	3,80 (s) 3H		
	4,15 ? ?		N-CH ₂ -C= H ₂ les CH du cycle tétrasubstitué
	8,11 (l) -8,35 (l) 1H		N=CH-N
	5,48	}	H supposés mobiles
20	7,75		
	8,11		
	8,99		
	9,57		

EXEMPLE 25 : Trichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-
25 N⁶-[2-[[[(4-chlorophenyl)méthyl]amino]éthyl]-9-cyclopentyl-9H-
purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[[[(4-
chlorophenyl)méthyl]amino]éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-
amine

30 On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg
du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 197 mg de 4-
chlorobenzaldéhyde à la place du benzaldéhyde, 4 ml de
méthanol et 0,2 ml d'acide acétique puis agite à température

ambiante 5 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH₃CN et agite à température ambiante pendant environ 1 heure.

On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H₂O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le

5 solvant.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 95/05/0,33, on obtient 258 mg de produit attendu.

10 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexyl)-N⁶-[2-[[[(4-chlorophenyl)méthyl]amino]éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 242 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 680 mg de trans-

15 1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures 30. On verse sur H₂O puis extrait alors par 3x10 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé .

Après purification par chromatographie sur silice avec pour

20 éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on salifie avec HCl/EtOH 1,4N , filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C.

RMN dans DMSO

	1,37 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
25	1,54 (m) 2H		
	1,70 (m) 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
	1,89 (m) 2H		
	2,05 (masqué)		
	2,17 (m) 2H		
30	2,05 (m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05 (sl) 1H		H4 axial
	3,25 (sl) 2H	}	NH-CH ₂ -CH ₂ -NH
	3,99 (sl) 2H		
	3,77 (tl) 1H		H1 axial

75

4,12 (sl) 2H	HN-CH ₂ -phényle
4,78 (m) 1H	CH du cyclopentyle
7,47 2H	} -phényle-Cl
7,63 2H AA'BB'	
5 8,35 (sl) 1H	N=CH-N
8,13	} H supposés mobiles
8,91	
9,61	

EXEMPLE 26 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-

10 aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-bromo-benzenesulfonamide

Stade 1 : 3-bromo-N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg
 15 du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs₂CO₃) et 236 mg de 3-bromo-benzenesulfonamide à la place du benzenesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température
 20 ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec.

On empâte dans 5 ml d'éther, essore et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 356 mg de produit attendu sous
 25 forme de cristaux beige.

Stade 2: Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-bromo-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 400 mg de
 30 trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 319 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température de 150°C pendant une nuit. On laisse alors revenir à température ambiante puis chromatographie sur silice avec pour éluant CH₂CL/MeOH/NH₄OH

70/30/1, on ajoute alors 4ml d'éthanol et 4ml d'éthanol/acide chlorhydrique 1,4N, évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther/acétate d'éthyle en proportion de 50/50 et sèche sous vide à une température d'environ 50°C.

- 5 On obtient ainsi 231 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

	1,34 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,50 (m) 2H		
10	1,68 (m) 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
	1,87 (m) 2H		
	2,07 (masqué)		
	2,07		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05 (sl) 1H		H4 axial
15	3,60 (tl) 1H		H1 axial
	4,71 (m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,54 (t) 1H		H5'
	7,80 (ddd) 1H		H6'
	7,95 (dt) 1H		H4'
20	8,09 (t) 1H		H2'
	8,18 (sl)		N=CH-N
	8,14		H supposés mobiles

EXEMPLE 27 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-

- 25 (trifluorométhyl)-benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-3-trifluorométhyl-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de

- 30 diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs₂CO₃) et 225 mg de 3-trifluorométhyl-benzenesulfonamide

à la place du benzenesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide

chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec.

On empâte dans 10 ml d'éther, essore et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 273 mg de produit attendu sous

5 forme de cristaux incolore.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-(trifluorométhyl)-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 286 mg de
10 trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 222 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température de 150°C pendant 3 heures, puis à 110°C pendant une nuit puis à 150°C pendant 2 heures. On laisse alors revenir à température ambiante puis

15 chromatographie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 70/30/1, on ajoute alors 5ml d'éthanol et 4ml d'éthanol/acide chlorhydrique 1,4N, évapore à sec, empâte dans 5 ml d'éther/acétate d'éthyle en proportion de 50/50 et sèche sous vide à une température d'environ 50°C.

20 On obtient ainsi 166 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

	1,33 (m) 2H	} les H axiaux du cyclohexyle
	1,49 (m) 2H	
25	1,67 (sl) 2H	
	1,86 (sl) 2H	
	2,08 (masqué)	les CH ₂ du cyclopentyle
	2,05	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04 (sl) 1H	H4 axial
30	3,60 (tl) 1H	H1 axial
	4,71 (sl) 1H	CH du cyclopentyle
	7,82 (tl) 1H	H5'
	7,96 (dl) 1H	H4'
	8,24 (m) 2H	H6' H2'

8,16 (masqué) $N=\underline{CH}-N$

8,16 H supposés mobiles

EXEMPLE 28 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-(trifluoromethyl)-benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de

10 diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs_2CO_3) et 213 mg de 4-(1,1-dimethylethyl)-benzenesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 4 heures. On laisse revenir à température ambiante et ajoute 4 ml
15 d'acide chlorhydrique 2N et 5ml d'eau, extrait par 40 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec.

On empâte dans 10 ml d'éther, essore et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 253 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

20 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 286 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ

25 150°C, ajoute 217 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 5 heures. On laisse alors revenir à température ambiante puis chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 70/30/1. On
30 dissout dans 10 ml d'éthanol, ajoute alors 4ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche à température ambiante.

On obtient ainsi 107 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

	1,31 (s)	tBu	
	1,34 (masqué partiellement)		} les H axiaux du cyclohexyle
	1,54 (m)		
5	1,69 (m)		} les CH ₂ du cyclopentyle
	1,88 (m)		
	2,05 (masqué)		
	2,05		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04 (sl) 1H	H4 axial	
10	3,58 (tl) 1H	H1 axial	
	4,71 (m) 1H	CH du cyclopentyle	
	7,59 2H		} AA'BB' O ₂ S-phényle-tBu
	7,89 2H		
	8,16 (sl) >3H	N=CH-N + H supposés mobiles	

15 EXEMPLE 29 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-propyl-9-(tetrahydro-3-thienbyl)-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-propyl-9-(tetrahydro-3-thienbyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 0,100 ml de 1-propanamine à la place de la benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant 24 heures. On laisse revenir à température ambiante, évapore à sec, empâte dans 10 ml d'acétate d'éthyle à température ambiante, essore, lave avec 10 ml et sèche sous vide à une température d'environ 50°C.

On obtient ainsi 123 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-propyl-9-(tetrahydro-3-thienbyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 400 mg

de trans-1,4-diaminocyclohexane et 106 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant environ 6 heures puis laisse revenir à température ambiante.

- 5 Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 30 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

10 RMN dans DMSO

- | | |
|-----------------|--|
| 0,94 (t) 3H | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH- |
| 1,64 (m) 2H | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH |
| 3,55 (masqué) | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH |
| 1,43 (m) 4H | les H axiaux du cyclohexyle |
| 15 2,07 (tl) 4H | les H équatoriaux du cyclohexyle |
| 2,43 (m) masqué | S-CH ₂ -CH ₂ |
| 2,98 (m) 2H | S-CH ₂ -CH ₂ |
| 3,05 (masqué) | H4 supposé axial |
| 3,72 (tl) 1H | H1 axial |
| 20 3,27 (m) | S-CH ₂ -CH |
| 5,03 (m) 1H | S-CH ₂ -CH |
| 8,01 (sl) 3H | N=CH-N + H mobiles |
| 8,18 (sl) | } H mobiles |
| 9,06 (sl) | |

- 25 EXEMPLE 30 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purine-2,6-diamine
Stade 1 : 2-chloro-N-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purin-6-amine

- 30 On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 0,114 ml de 3-iodo-benzenemethanamine à la place de la benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant environ 30 heures. On laisse revenir à

température ambiante, dilue par 3ml d'isopropanol, place environ une heure à une température d'environ 0°C, essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à une température d'environ 50°C.

- 5 Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on obtient ainsi 173 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc-jaune.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-

- 10 aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 330 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 137 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à

- 15 145°C pendant environ 6 heures puis laisse revenir à température ambiante et laisse une nuit.

Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans

- 20 l'éthanol, on essore, lave et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 74 mg de produit attendu sous forme de cristaux brun-rosé.

RMN dans DMSO

- | | | | |
|----|----------------------------|---|---|
| | 1,35 (m) | } | 4H les H axiaux du cyclohexyle |
| 25 | 1,49 (m) | | |
| | 2,02 (dl) | | 4H les H équatoriaux du cyclohexyle |
| | 2,42 | | |
| | 2,54 en partie masqué | } | S-CH ₂ -CH ₂ |
| | 2,97 (m) 3H | | |
| | | | S-CH ₂ -CH ₂ + H ₄ supposé axial |
| 30 | 3,27 (m) 2H | | S-CH ₂ -CH |
| | 3,71 (tl) en partie masqué | | H1 axial |
| | 4,80 (sl) 2H | | NH-CH ₂ -phényle |
| | 5,05 (m) 1H | | N-CH-CH ₂ -S- |
| | 7,16 (t) 1H | | H5' |

7,45 (d) 1H }
 7,64 (d) 1H } H4' H6'
 7,80 (s) 1H H2'
 8,04 (sl) >2H N=CH-N + H supposés mobiles

5 8,33 (sl) }
 9,37 (sl) } H supposés mobiles

EXEMPLE 31 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-phenyl-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purine-2,6-diamine

10 Stade 1 : 2-chloro-N-phenyl-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 0,055 ml d'aniline à la place de la

15 benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant 20 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 5 ml d'isopropanol, place environ une heure à une température d'environ 0°C, essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à une température d'environ
 20 50°C.

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on obtient ainsi 173 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

25 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-phenyl-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 536 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 156 mg du produit obtenu

30 au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant environ 4 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH4OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans

l'éthanol, on essore, lave et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 145 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

RMN dans DMSO

- 5 1,39 (m) }
 1,52 (m) } 4H les H axiaux du cyclohexyle
 2,07 4H les H équatoriaux du cyclohexyle
 2,46 (masqué) }
 2,60 (m) 1H } -CH₂-CH₂-S
 10 3,00 (m) 3H CH₂-CH₂-S + H4 supposé axial
 3,32 (m) 2H -CH-CH₂-S
 5,13 (m) 1H -CH-CH₂-S
 3,71 (m) 1H H1 axial
 7,11 (t) 1H }
 15 7,39 (t) 2H } H aromatiques
 7,94 (d) 2H }
 8,08 (sl) >2H N=CH-N + H mobiles
 8,86 }
 10,52 } H supposés mobiles
- 20 EXEMPLE 32 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle
Stade 1 : 4-((2-chloro-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H-purin-6-yl)amino)-benzoate d'éthyle
- 25 On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 100 mg de 4-aminobenzoate d'éthyle à la place de la benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant 30 heures. On laisse revenir à température
- 30 ambiante, dilue par 3 ml d'isopropanol, place environ une heure à une température d'environ 0°C, essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à une température d'environ 50°C.
- Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de

méthylène/acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on obtient ainsi 202 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc-crème.

Stade 2 : 83917

- 5 On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 513 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane que l'on porte à une température d'environ 70 à 75°C et ajoute 181 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant 4 heures 30 puis laisse revenir
10 à température ambiante. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, on essore, lave par 10 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 150 mg de
15 produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

- | | | |
|------------------|-------|-------------------------------------|
| 1,33 (t) | 3H | CH ₃ -CH ₂ -O |
| 4,31 (q) | | CH ₃ -CH ₂ -O |
| 1,45 (m) | 4H | les H axiaux du cyclohexyle |
| 20 2,08 (tl) | 4H | les H équatoriaux du cyclohexyle |
| 2,43 (dd) | | } CH ₂ en 4 |
| 2,58 (dd) | | |
| 2,98 (m) | 2H | CH ₂ en 5 |
| 3,00 (masqué) | | H4' axial |
| 25 3,31 (m) | 2H | CH ₂ en 2 |
| 3,70 (tl) | 1H | H1' axial |
| 5,12 (m) | 1H | H3 |
| 7,95 | 2H | } NH-phényle-C=O |
| 8,16 | 2H AB | |
| 30 8,08 (masqué) | | N=CH-N |
| 8,08 | | } H supposés mobiles |
| 8,83 | | |
| 10,73 | | |

EXEMPLE 33 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-(tetrahydro-3-thienyl)-N-[4-

5 (trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 0,081 ml de 4-(trifluoromethoxy)-benzenamine à la place de la benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant environ 20 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 3 ml d'isopropanol, place environ une heure à une température d'environ 0°C, essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à une température d'environ 50°C.

15 Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on obtient ainsi 203 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-

20 aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 186 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 513 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant 4 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on essore, lave par 10 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 117 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

RMN dans DMSO

1,39 (m) }
1,52 (m) } 4H les H axiaux du cyclohexyle

- 2,06 (tl) 4H les H équatoriaux du cyclohexyle
 2,42 (m)
 2,59 (m) } S-CH₂-CH₂
 2,99 (m) S-CH₂-CH₂
 5 3,00 (masqué) H4 supposé axial
 3,31 (m) S-CH₂-CH
 5,10 (m) 1H S-CH₂-CH
 3,69 (tl) 1H H1 supposé axial
 7,33 2H
 10 8,09 2H AB } O-phényle-N
 8,04 >2H N=CH-N + H mobiles
 8,60 }
 10,35 } H supposés mobiles

EXEMPLE 34 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-

- 15 aminocyclohexyl)-N6-phenyl-9-(tetrahydro-3-furalyl)-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-phenyl-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine

- On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 200 mg
 20 (0,77 mM) du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 3 ml de butanol et en utilisant 0,088 ml d'aniline (0,96 mmole) à la place de la benzylamine.

On obtient ainsi 213 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

- 25 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-phenyl-9-(tetrahydro-3-furalyl)-9H-purine-2,6-diamine

- On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 198 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 716 mg de trans-
 30 1,4-diaminocyclohexane.

Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 169 mg de produit attendu sous forme de

cristaux beige rosé

RMN dans DMSO

1,39 (m) 2H

1,53 (m) 2H les H axiaux du cyclohexyle

5 2,08 (m) 4H les H équatoriaux du cyclohexyle

2,38 (m) 1H

2,55 (masqué) } O-CH₂-CH₂

3,03 (sl) 1H H4 axial

10 3,73 (tl) 1H H1 axial

3,89 (m) 1H

4,13 (m) 1H } O-CH₂-CH₂

4,04 (m) 2H O-CH₂-CH ? ? ?

5,14 (m) 1H N-CH

15 7,10 (t) 1H

7,38 (t) 2H

7,93 (d) 21H } H aromatiques

8,06 (sl) <3H CH-N + NH₂

8,68 à 10,36 H mobiles

20 **EXEMPLE 35** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-furalyl)-N₆-[(4-trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
 Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-9-(tetrahydro-3-furanyl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purin-6-amine

25 On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 200 mg (0,77 mmoles) du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 3 ml de butanol et en utilisant 0,130 ml de 4-(trifluoromethoxy)-benzenamine (0,96 mmoles) à la place de la benzylamine. On obtient ainsi 72 mg de produit attendu sous
 30 forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-furalyl)-N₆-[(4-trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 153 mg

du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 433 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.

Après purification sur silice avec pour éluant

méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et

- 5 salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 114 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc crème,

RMN dans DMSO

- | | | | |
|----|----------------------|---|------------------------------------|
| | 1,38 (m) 2H | } | les H axiaux du cyclohexyle |
| 10 | 1,51 (m) 2H | | |
| | 2,07 (t1) 4H | | les H équatoriaux du cyclohexyle |
| | 2,36 (m) 1H | } | O-CH ₂ -CH ₂ |
| | 2,50 (masqué) | | |
| | 3,03 (sl) 1H | | H4 axial |
| 15 | 3,70 (masqué) | | H1 supposé axial |
| | 3,88 (masqué) | } | O-CH ₂ -CH ₂ |
| | 4,12 (m) 1H | | |
| | 4,02 (d) 2H | | O-CH ₂ -CH |
| | 5,10 (m) 1H | | N-CH |
| 20 | 7,31 2H | } | AA'BB' NH-phényle-OCF ₃ |
| | 8,09 2H | | |
| | 8,00 (dl) <3H | | N=CH-N + NH ₂ |
| | 8,41 (s) à 10,18 (s) | | H mobiles |

EXEMPLE 36 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-

- 25 9-(1-ethylpropyl)-N6-propyl-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-(1-ethylpropyl)-N-propyl-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de

- 30 butanol et en utilisant 0,129 ml de propylamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 5 heures.

On laisse revenir à température ambiante, évapore à sec puis empâte dans 5 ml de pentane à température ambiante, essore,

lave et sèche à une température d'environ 50°C

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 145 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

5 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-propyl-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 121 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 489 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50, laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique 1,4N dans l'éthanol, on obtient ainsi 114 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

- 20 0,77 (t) 6H CH₃-CH₂-CH
 0,95 (t) 3H CH₃-(CH₂)₂
 1,39 (m) }
 1,49 (m) } 4H les H axiaux du cyclohexyle
 1,65 (m) 2H CH₃-CH₂-CH₂-NH
 25 1,92 (m) 4H CH₂-CH₃
 2,07 (m) 4H les H équatoriaux du cyclohexyle
 3,05 (sl) 1H H4 axial
 3,56 (sl) NH-CH₂-CH₂-CH₃
 3,68 (tl) 1H H1 axial
 30 4,19 (m) N-CH
 8,08 (sl) 3H NH₂ + N=CH-N
 8,22 à 9,22 H supposés mobiles

EXEMPLE 37 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-phenyl-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-(1-ethylpropyl)-N-phenyl-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg (0,77 mmoles) du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,088 ml (0,96 mmoles) d'aniline à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml d'isopropanol, laisse pendant deux jours à une température d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 104 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-phenyl-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 97 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 350 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C environ 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50, laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH4OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient ainsi 66 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

30 RMN dans DMSO

0,82 (t) 6H CH₃-CH₂-

1,96 (masqué) CH₃-CH₂

1,39 (m)

1,52 (m)

}
}

4H les H axiaux du cyclohexyle

2,08 (m) les H équatoriaux du cyclohexyle

3,02 (sl) 1H H4 axial

3,70 (tt) 1H H1 axial

4,32 (m) N-CH-CH2-

5 7,11 }
 7,39 }
 7,93 } H aromatiques

8,03 (sl) >2H NH2 + N=CH-N

8,78 à 10,40 H mobiles

10 EXEMPLE 38 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-ethoxy-benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-4-ethoxy-benzenesulfonamide

15 On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs2CO3) et 201 mg de 4-ethoxy-benzenesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C

20 pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec.

On empâte dans 10 ml d'éther et sèche à température

25 ambiante. On obtient ainsi 325 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-bromo-benzenesulfonamide

30 On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 295 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 7 heures 30. Puis on laisse revenir à température ambiante. On

chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 70/30/1. Une 2^e chromatographie avec les proportions de 90/10/1 est faite pour purifier le produit. On ajoute alors 10 ml d'éthanol et 5 3ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à une température d'environ 60°C.

On obtient ainsi 146 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

10 RMN dans DMSO

1,34 (masqué)		
1,51 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
1,34 (t)		CH ₃ -CH ₂ -O
4,12 (a) 2H		CH ₃ -CH ₂ -O
15 1,67 (m) 2H		
1,86 (m) 2H	}	
2,05 (masqué)		les CH ₂ du cyclopentyle
2,05 (dl)		les H équatoriaux du cyclohexyle
3,03 (sl) 1H		H4 axial
20 3,57 (tl) 1H		H1 axial
4,71 (m) 1H		CH du cyclopentyle
7,08 2H		
7,89 2H	AA' BB' }	O-phényle-SO ₂ -
8,11		N=CH-N + NH ₂
25 4,79	}	
8,27		les H mobiles

EXEMPLE 39 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-bromobenzenesulfonamide

30 Stade 1 : 4-bromo-N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs_2CO_3) et 236 mg de 4-bromo-benzenesulfonamide

5 à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec.

10 On empâte dans 10 ml d'éther et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 226 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-bromo-

15 benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 228 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C , ajoute 182 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 8 heures. On

20 chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 80/20/1, ajoute alors 10 ml d'éthanol, 4ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N et laisse une nuit. Puis on évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à
25 une température d'environ 60°C .

On obtient ainsi 74 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

	1,34 (m)	2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
30	1,50 (m)	2H		
	2,07 (m)	4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04 (sl)	1H		H4 axial
	3,58 (tl)	1H		H1 axial
	4,70 (m)	1H		N-CH du cyclopentyle

1,68 (m) 2H
 1,87 (m) 2H
 2,07 (m) 4H } les CH₂ du cyclopentyle
 7,75
 5 7,88 } AA'BB' -phényle-
 8,01 (s)
 8,03 (sl) } 3H N-CH=N + H mobiles

EXEMPLE 40 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-bromo-

10 benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-4-methyl-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de
 15 diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs₂CO₃) et 171 mg de 4-methyl-benzenesulfonamide à la place du benzenesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N,
 20 extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec.

On empâte dans 10 ml d'éther et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 292 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

25 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-bromo-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 285 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ
 30 150°C, ajoute 196 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 7 heures. On chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 80/20/1, ajoute alors 8 ml d'éthanol, 4ml d'acide

chlorhydrique/éthanol 1,4N et laisse une nuit. Puis on évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à une température d'environ 60°C.

On obtient ainsi 112 mg de produit attendu sous forme de 5 cristaux beige.

RMN dans DMSO

	1,33 (m)	2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,51 (m)	2H		
	1,68 (m)	2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
10	1,87 (m)	2H		
	2,06 (m)	4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,06 (dl)	4H		H ₄ axial
	3,02 (sl)	1H		H ₁ axial
	3,58 (tl)	1H		CH du cyclopentyle
15	4,71 (m)	1H		
	7,37	2H	}	AA'BB' -phényle-SO ₂
	7,85	2H		
	8,12	<3H		N-CH=N + NH ₂
	8,16 (s)	1H		H mobile

20 EXEMPLE 41 : Dichlorhydrate de trans-N²-(4-aminocyclohexy-9-(1-ethylpropyl)-N⁶-[(3-iodophenyl)methyl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-(1-ethylpropyl)-N-[(3-iodophenyl)methyl]-9H-purin-6-amine

25 On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,123 ml de 3-iodo-benzenemethanamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures.

30 On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml d'isopropanol, laisse pendant trois heures à une température d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C

Après purification sur silice avec pour éluant

cyclohexane/acétate d'éthyle/chlorure de méthylène en proportion de 70/15/15, on obtient 235 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexy-9-(1-ethylpropyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 226 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 565 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue

10 alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50, laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et

15 salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 160 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

	0,79 (t) 6H	CH ₃ -CH ₂ -CH
20	1,93 (m) 4H	CH ₃ -CH ₂ -CH
	1,37 (m) 2H	} les H axiaux du cyclohexyle
	1,50 (m) 2H	
	2,05 (m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,03 (sl) 1H	H4 axial
25	3,70 (tl) 1H	H1 axial
	4,24 (m)	CH-(CH ₂ -CH ₃) ₂
	4,83 (sl) 2H	NH-CH ₂ -phényle
	7,17 (t) 1H	H5'
	7,46 (d) 1H	} H4' H6'
30	7,64 (dt) 1H	
	7,82 (s) 1H	H2'
	8,04 (sl) 3H	NH ₂ + N=CH-N
	8,31 à 9,32	H mobiles

EXEMPLE 42 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : 2-chloro-9-(1-ethylpropyl)-N-[4-

5 (trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,13 ml de 4-(trifluoromethoxy)-benzenamine à la place de la benzylamine. On agite à

10 température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml d'isopropanol, laisse pendant quatre heures à une température d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et

15 sèche à une température d'environ 50°C

Après purification sur silice avec pour éluant cyclohexane/acétate d'éthyle/chlorure de méthylène en proportion de 70/15/15, on obtient 169 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

20 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 456 mg de trans-

25 1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50 laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

30 Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, on obtient 149 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

- 0,77 (t) 6H (CH₃-CH₂)₂-CH
 1,95 (m) (CH₃-CH₂)₂-CH
 1,34 (m) 2H
 5 1,50 (m) 2H les H axiaux du cyclohexyle
 2,03 (m) 4H les H équatoriaux du cyclohexyle
 3,02 (sl) 1H H4 axial
 3,64 (tl) 1H H1 axial
 4,30 (m) 1H CH-(CH₂-CH₃)₂
 10 7,38
 8,09 2H AA'BB' F3CO-phényle-N
 8,07 NH₂ + N=CH-N
 8,93 à 10,76 H supposés mobiles
EXEMPLE 43 : Dichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-
 15 9-(1-ethylpropyl)-N₆-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-
 2,6-diamine
Stade 1 : 4-[[2-chloro-9-(1-ethylpropyl)-9H-purin-6-
 yl]amino]-benzoate d'ethyle
 On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg
 20 du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de
 butanol et en utilisant 158 mg de 4-amino-benzoate d'ethyle à
 la place de la benzylamine. On agite à température ambiante
 puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures.
 On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml
 25 d'isopropanol, laisse pendant deux jours à une température
 d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et
 sèche à une température d'environ 50°C
 Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de
 méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient
 30 209 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.
Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N₂-(4-aminocyclohexyl)-9-
 (1-ethylpropyl)-N₆-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-
 2,6-diamine
 On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 198 mg

du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 582 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50, 5 laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.

Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH₄OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans 10 l'éthanol, on obtient 184 mg de produit attendu sous forme de cristaux

RMN dans DMSO

0,80 (t) 6H CH₃-CH₂-CH
 2,00 (q) 4H CH₃-CH₂-CH
 15 1,39 (m) 2H }
 1,53 (m) 2H } les H axiaux du cyclohexyle
 2,09 (m) 4H les H équatoriaux du cyclohexyle
 3,03 (sl) 1H H4 axial
 3,69 (ttl) 1H H1 axial
 20 4,32 (m) N-CH-(CH₂)₂ + O-CH₂-CH₃
 1,34 (t) 3H O-CH₂-CH₃
 7,96 2H }
 8,15 2H AA'BB' } =C-NH-phényle-CO₂
 8,08 NH₂ + N=CH-N
 25 9,00 à 10,86 H supposés mobiles

EXEMPLE 44 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-N₆-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(1-methylpropyl)-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(1-methylpropyl)-9H-purin-6-amine 30

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,128 ml de 3-iodo-benzenemethanamine à la place de la benzylamine. On porte à une température de

100

80 à 85°C pendant environ 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 4ml d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à
5 une température d'environ 50°C

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 290 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+.-)-N2-(4-
10 aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(1-methylpropyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 3 de l'exemple 9 à partir de 279 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 720 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. Après purification dans les mêmes
15 conconditions que pour l'exemple 9, on salifie par 10 ml HCl/Ethanol 1,4N et évapore à sec.

On obtient ainsi 232 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

20	0,80 (t)	3H	<u>CH3</u> -CH2-
	1,78 à 2,00	2H	CH3- <u>CH2</u>
	1,27 à 1,58 (m)	4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,52 (d)	3H	<u>CH3</u> -CH
	2,03 (m)	4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
25	3,03 (sl)	1H	H4 axial
	3,69 (tl)	1H	H1 axial
	4,49 (m)	1H	N- <u>CH</u> -CH3
	4,78 (sl)	2H	NH- <u>CH2</u> -phényle
	7,16 (t)		H5
30	7,46 (dl)	1H	
	7,64 (dt)	1H	H4 H6
	7,80 (sl)	1H	H2
	8,06 (sl)	<3H	NH2 + N= <u>CH</u> -N
	8,41 à 9,42		H supposés mobiles

EXEMPLE 45 : Trichlorhydrate de trans-N-(4-aminocyclohexyl)-2-(((2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)éthyl)amino)sulfonyl)-benzamide

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-

5 yl)amino]éthyl]-4-méthyl-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 400 mg de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyle à la place de Chlorure
10 de l'acide 4-méthyl-benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 5 ml d'eau, extrait par 2 x 10 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de H₂O, sèche et évapore.

Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de
15 méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 70/30, on obtient ainsi 129 mg de produit attendu.

Stade 2 : : Trichlorhydrate de trans-N-(4-aminocyclohexyl)-2-(((2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)éthyl)amino)sulfonyl)-benzamide.

20 On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 111 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 262 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis descend à 80°C, ajoute alors par 5 ml AcOEt puis 10 ml d'eau à chaud, laisser revenir à température
25 ambiante, extrait avec 2 X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml de solution aqueuse de chlorure de sodium saturé puis sèche.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en
30 proportion de 80/20/2,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec . ml d'éther et sèche sous vide.

On obtient ainsi 58 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

RMN dans DMSO		
	1,29 à 1,62 8H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,71 (m) 2H	}
	1,90 (m) 2H	
5	2,07 (masqué)	
	2,18 (m) 2H	}
	2,07 (m) 8H	
	3,02 (sl) >2H en excès	les H4-H4' axiaux
	3,18 (m) 2H	}
10	3,11 (masqué)	
	3,71 (masqué) 3H	les H1-H1' supposés axiaux
	4,76 (m) 1H	CH du cyclopentyle
	7,42 (dd) 1H	}
	7,58 (m) 2H	
15	7,84 (dd) 1H	
	8,17	les NH2 + N=CH-N
	7,02	}
	8,23	
	8,37	
20	8,83	H supposés mobiles

EXEMPLE 46 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[[4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]éthyl]trifluoromethanesulfonamide

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]éthyl]-trifluoromethanesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 ml de triéthylamine, 0,128 ml de chlorure de l'acide trifluoromethanesulfonique à la place du

30 Chlorure de l'acide 4-méthyl-benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et évapore.

On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane essore, et sèche.

On obtient ainsi 315 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

- 5 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[[4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]éthyl]trifluoromethanesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 292 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 810 mg de trans-

- 10 1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis descend à 80°C, ajoute 5 ml AtOEt puis 10 ml d'eau à chaud, laisser revenir à température ambiante, extrait avec 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche.

- 15 Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide.

- 20 On obtient ainsi 167 mg de produit attendu sous forme de solide blanc

RMN dans DMSO

	1,38 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
25	1,52 (m) 2H		
	1,70 (m) 2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
	1,90 (m) 2H		
	2,03 masqué (m)		
	2,18 (m) 2H		
30	2,07 (m) 4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05 (sl) 1H		H4 axial
	3,46 (tl) 2H		CH ₂ -NH-SO ₂
	3,74 (tl)		H1 axial
	3,79 (masqué)		CH ₂ -NH-C=N

4,77 (m) 1H CH du cyclopentyle

8,02 <3H les NH₂ + N=CH-N

8,31

8,93

5 9,47 } H supposés mobiles

EXEMPLE 47 Trichlorhydrate de trans-4-(((4-aminocyclohexyl)amino)-N-[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]éthyl]-benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-

10 yl)amino]éthyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 ml de triéthylamine et 0,128 ml de chlorure de l'acide 4-fluoro-benzenesulfonique à la place
15 du chlorure de l'acide 4-méthyl-benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et évapore.

20 On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane essore, et sèche.

On obtient ainsi 360 mg de produit attendu sous forme de ? ?.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-4-(((4-aminocyclohexyl)amino)-N-[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-
25 cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]éthyl]-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 173 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 450 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis laisse revenir à 80°C, ajoute 5 ml

30 AcOEt puis 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé puis sèche.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 75/22/03, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, 5 rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide.

On obtient ainsi 62 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs

RMN dans DMSO

	1,15 à 1,61 (m) 8H	les H axiaux du cyclohexyle
10	1,69 (m) 2H	}
	1,88 (m) 2H	
	2,03 masqué (m)	
	2,17 (m) 2H	
	2,03 (m) 8H	les CH ₂ du cyclopentyle
		les H équatoriaux du cyclohexyle
15	2,99 (m) 4H	1 CH ₂ -CH ₂ -NH + H ₄ -H _{4'} supposés axiaux
	3,22 (tl) 1H	H _{1'} axial
	3,70 (m) 3H	1 CH ₂ -CH ₂ -NH + H ₁ supposé axial
	4,75 (m) 1H	CH du cyclopentyle
	6,63 2H	}
20	7,45 2H AA'BB'	
	8,15 (s) en excès	SO ₂ -phényle-NH
		les NH ₂ + N=CH-N
	7,18	}
	8,31	
	8,37	
25	8,96	H supposés mobiles

EXEMPLE 48 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[[4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]éthyl]-4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonamide

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]éthyl]-4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 ml de triéthylamine et 280 mg de

chlorure de l'acide 4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-méthyl-benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et évapore.

On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane, essore, et sèche.

On obtient ainsi 375 mg de produit attendu.

- 10 Stade 2 Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[[4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]éthyl]-4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 188 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 440 mg de trans-

- 15 1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures. On laisse revenir à 80°C, ajoute 5 ml de AcOEt puis 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante puis extrait avec 2x5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis
20 sèche.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre ,

- 25 rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide.

On obtient ainsi 148 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

- | | | |
|-----------------|---|-------------------------------------|
| 1,36 (m) 2H | } | les H axiaux du cyclohexyle |
| 30 1,51 (m) 2H | | |
| 1,70 (m) 2H | } | les CH ₂ du cyclopentyle |
| 1,88 (m) 2H | | |
| 2,04 masqué (m) | | |
| 2,16 (m) 2H | | |

2,06		les H équatoriaux du cyclohexyle
3,05 (sl		H4 axial
3,15 2H	}	HN-CH ₂ -CH ₂ -NH + H1 supposé axial
3,69 3H		
5 4,75 (m) 1H		CH du cyclopentyle
7,88 2H	}	F3C-phényle-SO ₂
8,00 2H AA'BB'		
8,10 3H		les NH ₂ + N=CH-N
8,30	}	H supposés mobiles
10 8,92		

EXEMPLE 49 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N₆-propyl-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-[(3-iodophenyl)méthyl]-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,132 ml 1-propanamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante. On reprend avec 5 ml d'acétate d'éthyle et évapore à sec. On empâte à température ambiante dans 5 ml de pentane, essore, lave avec 5 ml de pentane et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 203 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N₆-propyl-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 117 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 500 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.

On obtient ainsi 80 mg de produit attendu sous forme de

cristaux.

RMN dans DMSO

	0,81 (t)	3H	CH ₃ -CH ₂ -CH
	0,96 (t)	3H	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂
5	1,38 à 1,47	4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,52 (d)	2H	CH ₃ -CH
	1,66 (m)	2H	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂
	1,96 (m)	2H	CH ₃ -CH ₂ -CH
	2,08 (m)	4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
10	3,04 (sl)	1H	H4 axial
	3,63 (sl)	2H	HN-CH ₂ - (chaîne)
	3,72 (tl)	1H	H1 axial
	4,43 (m)	1H	N-CH-
	8,11 (sl)	<3H	NH ₂ + N=CH-N
15	8,25 à 9,12		H supposés mobiles

EXEMPLE 50 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N₂-(4-aminocyclohexyl))-9-(1-méthylpropyl)-N₆-[4-(trifluorométhoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-9-(1-méthylpropyl)-N-[4-

20 (trifluorométhoxy)phenyl]-9H-purin-6-amine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,135 ml de 4-trifluorométhoxyaniline à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante
25 puis porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 4 ml d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche à

30 une température d'environ 50°C

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 210 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 201 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 595 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.

On obtient ainsi 139 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

10	0,84 (t)	3H	CH ₃ -CH ₂
	1,83 à 2,02 (m)	2H	CH ₃ -CH ₂
	1,38 à 1,53	4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,57 (d)	3H	CH ₃ -CH
	2,05 (m)	4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
15	3,02 (sl)	1H	H4 axial
	3,69 (tl)	1H	H1 axial
	4,54 (m)	1H	N-CH-CH ₂ -
	7,36		
	8,08	2H	} AA'BB' 0-phényle-NH
20	8,10 (masqué)		
	8,94		} NH ₂ + N=CH-N
	10,74		
			} H supposés mobiles

EXEMPLE 51 : Dichlorhydrate de trans(+)-4-[[2-[[4-aminocyclohexyl)amino]-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-yl]amino] benzoate d'éthyle

Stade 1 : (.+-.)-4-[[2-chloro-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,165 mg de 4-amino-benzoate d'éthyle à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 4 ml

d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 289 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(+)-4-[[2-[[4-aminocyclohexyl)amino]-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-yl]amino) benzoate d'éthyle

10 On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 275 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 840 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.

On obtient ainsi 267 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

15 RMN dans DMSO

0,84 (t) 3H $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}_2}$

1,85 à 2,04 (m) 2H $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}_2}$

1,34 (t) 3H $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}}$

4,32 (q) 2H $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}_2\text{-O}}$

20 1,37 à 1,53 4H les H axiaux du cyclohexyle

1,57 (d) 3H $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$

2,09 (m) 4H les H équatoriaux du cyclohexyle

3,03 (sl) 1H H4 axial

3,71 (tl) 1H H1 axial

25 4,56 (m) 1H $\text{N-}\underline{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-}$

7,96 2H

8,15 2H AA'BB' } NH-phényle-C=O

8,10 (sl) <3H } NH₂ + N= $\underline{\text{CH}}$ -N

9,08

30 10,93 } H supposés mobiles

EXEMPLE 52 : Dichlorhydrate de trans(.+.-)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-phenyl-9H-purine-2,6-diamine

Stade 1 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-methylpropyl)-N6-phenyl-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg
5 du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,091 ml d'aniline à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 4 ml
10 d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 80°C

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient
15 176 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-methylpropyl)-N6-phenyl-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 166
20 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 629 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane.

On obtient ainsi 158 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

25	0,84 (t)	3H	CH ₃ -CH ₂
	1,83 à 2,10 (m)	2H	CH ₃ -CH ₂
	1,29 à 1,61	4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,57 (d)	3H	CH ₃ -CH
	2,08 (m)	4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
30	3,02 (sl)	1H	H4 axial
	3,70 (tl)	1H	H1 axial
	4,55 (m)	1H	-CH-CH ₂ -

7,12 (t) 1H	}	H aromatiques
7,40 (t) 2H		
7,94 (d) 2H		
8,10 (sl)		
	<3H	NH ₂ + N=CH-N
5 9,01	}	H supposés mobiles
10,66		

EXEMPLE 53 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-4-methoxy-benzenesulfonamide

10 Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]ethyl]-4-methoxy-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 248 mg de chlorure de l'acide 4-methoxy-benzenesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-methyl-benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ une nuit. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé ,

20 sèche et évapore.

On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane, essore, et sèche.

Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/CH₃CN en proportion de 70/30, on obtient ainsi 250

25 mg de produit attendu sous forme de solide beige

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-4-methoxy-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 126

30 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 319 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures. On laisse renir à 80°C, ajoute 5 ml AcOEt, ajoute 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température

ambiante, extrait avec 2X5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en

- 5 proportion de 85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide.

On obtient ainsi 95 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

10 RMN dans DMSO

- | | | |
|-----------------|---|--|
| 1,39 (m) 2H | } | les H axiaux du cyclohexyle |
| 1,53 (m) 2H | | |
| 2,05 | | les H équatoriaux du cyclohexyle |
| 1,71 et 1,90 | | CH ₂ -CH ₂ -CH-N |
| 15 2,00 et 2,17 | | CH ₂ -CH ₂ -CH-N |
| 4,75 | | CH ₂ -CH ₂ -CH-N |
| 3,03 (masqué) | | H4 axial |
| 3,71 (masqué) | | H1 axial |
| 3,09 (t) | } | N-CH ₂ -CH ₂ -N |
| 20 3,71 (m) | | |
| 3,82 (s) | | phényle-O-méthyle |
| 7,00 | } | phényle-O-méthyle |
| 7,70 | | |
| 7,47 | } | H supposés mobiles et CH=N |
| 25 8,04 | | |
| 8,24 | | |
| 8,73 | | |

EXEMPLE 54 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-

- 30 yl)amino)ethyl)-4-chloro-benzenesulfonamide

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-4-chloro-N-[2-((-9H-purin-6-yl)amino)ethyl]-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de

chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 255 mg de chlorure de l'acide 4-chlorobenzènesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-méthyl-benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et évapore. On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane, essore, et sèche.

Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/CH₃CN en proportion de 70/30, on obtient 350 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-([4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-4-chloro-benzenesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 161 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 403 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures 30. On laisse revenir à 80°C, ajoute 5 ml de AcOEt puis 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2X5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide.

On obtient ainsi 113 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige blanc.

RMN dans DMSO

30	1,37 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,57 (m) 2H		
	2,04		les H équatoriaux du cyclohexyle
	1,70 et 1,89		CH ₂ -CH ₂ -CH-N
	2,00 et 2,17		CH ₂ -CH ₂ -CH-N

115

4,75 CH₂-CH₂-CH-N
 3,05 (masqué) H4 axial
 3,70 (masqué) H1 axial

5 3,13 (q) }
 3,70 (t1) } N-CH₂-CH₂-N
 7,84 (t) NH-CH₂
 7,53 }
 7,76 } (s) phényle-SO₂
 10 8,07 }
 8,28 }
 8,85 } H supposés mobiles et CH=N

EXEMPLE 55 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-

15 yl)amino)ethyl)-1-methyl-ethanesulfonamide

Stade 1 : 4-(trifluoromethoxy)-benzenamine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 172 mg de
 20 chlorure de l'acide 1-methylethanesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-methyl-benzenesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et
 25 évapore.

On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane, essore, et sèche.

Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/CH₃CN en proportion de 70/30, on obtient ainsi 115
 30 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-1-methyl-ethanesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 157 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 315 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures 30. On descend à 80°C, rajoute 5 ml AcOEt, ajoute 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2X5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche.

Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide.

On obtient ainsi 98 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

15 RMN dans DMSO

1,23 (d)	<u>CH3</u> -CH- <u>CH3</u>
3,19 (m)	CH3-CH-CH3
1,39 (m) 2H	} les H axiaux du cyclohexyle
1,53 (m) 2H	
20 2,06	les H équatoriaux du cyclohexyle et les CH2 du cyclohexyle
1,71 et 1,90	<u>CH2</u> -CH2-CH-N
2,00 et 2,17	CH2- <u>CH2</u> -CH-N
4,76 (m)	CH2-CH2- <u>CH</u> -N
25 3,05 (masqué)	H4 axial
3,73 (masqué)	H1 axial
3,29 (t)	} N-CH2-CH2-N
3,76 (m)	
6,94	un des <u>NH</u> -CH2
30 8,04	} H supposés mobiles et CH=N
8,25	
8,85	

EXEMPLE 56 : Dichlorhydrate de trans-2-[[[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-

yl]amino]ethyl]amino)sulfonyl]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 45 en utilisant à la place de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyle, le O-chlorosulfonyl-benzoate d'éthyle.

- 5 A partir du produit ainsi obtenu, on procède comme au stade 2 de l'exemple 45 et obtient ainsi le produit attendu.

EXEMPLE 57 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-benzamide

- On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 en utilisant à la place du benzenesulfonamide, le benzamide.

A partir du produit ainsi obtenu, on procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et on obtient ainsi le produit attendu.

EXEMPLE 58 : Dichlorhydrate de l'acide trans-3-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)-

- 15 benzoïque

STADE 1 : 3-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate de méthyle

- On procède comme au stade 1 de l'exemple 6 en introduisant à température ambiante 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4 ml de butanol et 181 mg de méthyl-3-aminobenzoate et chauffe à une température d'environ 100°C pendant environ 5 heures.

On évapore, empâte à l'éther puis sèche.

- On obtient ainsi 352 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc cassé.

Spectre IR NUJOL

>O 1722 cm^{-1}

$\text{C}=\text{C}$ + $\text{C}=\text{N}$ + aromatique 1648;1619;1600;1582;1558;1528;1500 cm^{-1}

RMN dans DMSO

- 30 1,72 (m)
1,89 (m)
2,01 (m)
2,19 (m) les CH_2 cyclique du cyclopentyle)
3,88 (s) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$

4,87 (m) 1H -N-CH (CH du cyclopentyle ? ?)

8,52 (s) 1H -CH=N

7,51 (t) H5

7,68 (d) H6

5 8,13 (dl) H4

8,56 (sl) H2

10,58 (s) NH

Stade 2 : Dichlorhydrate de l'acide trans-3-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)-

10 benzoïque

On procède comme au stade 2 de l'exemple 6 et porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température d'environ 150°C et ajoute 260 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus : on laisse sous agitation pendant 5 heures puis

15 laisse une nuit à température ambiante.

On ajoute alors 5 ml d'eau, extrait par 40 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 10 ml de méthanol, sèche, filtre et évapore à sec.

On reprend dans 4 ml d'HCl à 1,4 N dans l'éthanol et 20 ml
20 de méthanol, évapore à sec, puis empâte dans 5 ml d'éther et sèche à une température d'environ 60°C.

On obtient ainsi 73 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

RMN dans DMSO

25 1,40 (m) }
1,52 (m) 4H } les H axiaux du cyclohexyle
1,71 (m) 2H }
1,91 (m) 2H } CH2 du cyclopentyle
2,04 (m) 2H }
30 2,19 (m) 4H }
2,04 (m) 4H } H équatoriaux du cyclohexyle
2,98 (sl) 1H H4 axial
3,77 (tl) 1H H1 axial
4,82 (m) 1H CH cyclopentyle

7,50 (t) 1H H4'
 7,67 (d) 1H H3'
 8,06 (sl) <3H NH₂ + N=CH-N
 8,13

5 8,26 H1'H5'

8,44-8,83-10,58 H supposés mobiles

Exemple 59 : Dichlorhydrate de trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

10 On procède comme à l'exemple 6 en utilisant au stade 1 de l'exemple 6 à la place de l'éthyl-4-aminobenzoate, l'éthyl-3-aminobenzoate. En procédant ensuite comme au stade 2 de l'exemple 6, on obtient ainsi le produit attendu.

EXEMPLE 60 : Dichlorhydrate de trans-4-[(2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzamide

STADE 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 6 en

20 introduisant à température ambiante 193 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 2 ml de butanol et 68 mg de 4-aminobenzamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 20 heures.

On évapore, empâte à l'éther puis sèche.

25 On obtient ainsi 170 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

Spectre IR NUJOL

>=O

1653 cm⁻¹

système conjugué + aromatique 1616;1605;1555;1517;1491cm⁻¹

30 RMN dans DMSO

1,73 (m) 2H

1,90 (m) 2H

2,02 (m) 2H les CH₂ du cyclopentyle

2,19 (m) 2H

120

4,87 (m) 1H CH du cyclopentyle

8,43 (s) 1H -N=CH-N-

10,33 (s) 1H

7,22 (sl) H supposés mobiles

5 7,86 }
 7,93 } -phényle-C=

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-((2-((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)-benzamide

- 10 On procède comme au stade 2 de l'exemple 6 et introduit à température ambiante sous agitation 800 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane puis chauffe à environ 150°C pendant environ ? ? heures et ajoute 249 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus : on laisse sous agitation pendant 4 heures
- 15 30 puis laisse revenir à température ambiante.

On ajoute alors 10 ml d'eau, extrait par 10 ml de chlorure de méthylène contenant 25 % de méthanol, sèche, filtre et évapore à sec.

- On reprend dans 5 ml d'éthanol, ajoute 2 ml d'HCl à 1,4 N
- 20 dans l'éthanol puis évapore : on laisse cristalliser, essore et lave à l'éthanol puis sèche à une température d'environ 60°C.

On obtient ainsi 207 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolore.

25 RMN dans DMSO

1,43 }
 1,60 } les H axiaux des CH₂ du cyclohexyle
 2,08 les H équatoriaux des CH₂ du cyclohexyle
 1,75 (m) 2H

- 30 1,95 (m) 2H
- 2,05 (m) 2H les CH₂ du cyclopentyle
- 2,20 (m) 2H
- 3,04 (m) H4' axial
- 3,76 (tt) H1' axial

4,84 (m) H angulaire du cyclopentyle

7,96

8,06

8,10 H mobiles et H2

} -phényle-

5 8,88 (s); 10,65 (s) ; 7,3 H mobiles

Exemple 61 : Dichlorhydrate de trans-3-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]methyl]-benzamide

On procède comme à l'exemple 6 en utilisant au stade 1 de

10 l'exemple 6 à la place de l'éthyl-4-aminobenzoate, le 3 methylaminobenzamide. En procédant ensuite comme au stade 2 de l'exemple 6, on obtient ainsi le produit attendu.

EXEMPLE 62 : Dichlorhydrate de trans-3-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]methyl]-benzoate d'éthyle

15

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminomethyl)-benzoate de méthyle, le chlorhydrate de 3-(aminomethyl)-benzoate de méthyle.

20 EXEMPLE 63 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-(((4-aminocyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-3-pyridinesulfonamide

Stade 1 : N-[[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-3-pyridinesulfonamide

25 On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 514 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 8ml de diméthoxyéthane (DME), 780 mg de carbonate de césium (Cs₂CO₃) et 316 mg de 3-pyridinesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C

30 pendant environ 5 heures 30 et laisse une nuit à température ambiante. On ajoute alors 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, essore le précipité formé, rince avec 5 ml d'eau et sèche sous vide à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 414 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : :Dichlorhydrate de trans-N-(2-([4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-3-pyridinesulfonamide

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 400 mg de
 5 trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ
 140°C, ajoute 265 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus
 et maintient à cette température pendant environ 3 heures 30.
 On chromatographie sur silice avec pour éluant
 méthanol/ammoniaque en proportion de 98/2, ajoute alors 4 ml
 10 d'éthanol et 2ml de méthanol puis 4 ml d'acide
 chlorhydrique/éthanol 1,4N, filtre le léger insoluble puis
 évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à
 une température d'environ 60°C.
 On obtient ainsi 148 mg de produit attendu sous forme de
 15 cristaux brun.

RMN dans DMSO

	1,34 (m)	2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,50 (m)	2H		
	1,68 (m)	2H	}	les CH ₂ du cyclopentyle
20	1,88 (m)	2H		
	2,05 (masqué)			
	2,06			les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,03 (sl)	1H		H ₄ axial
	3,59 (tl)	1H		H ₁ axial
25	4,72 (m)	1H		CH du cyclopentyle
	7,62 (dd)			H _{5'}
	8,33 (dt)	1H		H _{4'}
	8,77 (dd)	1H		H _{6'}
	9,12 (d)			H _{2'}
30	8,13 (sl)	<3H		N=CH-N + NH ₂
	8,22 (s)	1H		H supposé mobile

EXEMPLE 64 :Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-butanoate d'éthyle

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, le α aminobutyrate d'éthyle puis on procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir du produit ainsi obtenu.

Exemple 65 : Dichlorhydrate de trans-4-[[9-cyclopentyl-2-[[4-[[[(1,1-diméthylethoxy)carbonyl]amino]cyclohexyl]méthylamino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 6 en utilisant à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane, le trans 1-(NBOC)-4-(N-méthyl)cyclohexane. On obtient ainsi le produit attendu.

Exemple 66 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)méthylamino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On procède à partir du produit de l'exemple 65 en déprotégeant l'amine N-BOC par l'action d'acide trifluoroacétique. On obtient ainsi le produit attendu

EXEMPLE 67 : Dichlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-N2-(4-hydroxy-4-méthylcyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, le 1-méthyl-trans-1,4 aminocyclohexanol à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane.

EXEMPLE 68 : Dichlorhydrate de N2-(4-amino-2-hydroxycyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1 le 2-hydroxy-trans-1,4 diaminocyclohexane à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane

EXEMPLE 69 : Dichlorhydrate de N2-(4-amino-3-hydroxycyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(phenylmethyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, le 3-hydroxy-trans-1,4 diaminocyclohexane à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane

EXEMPLE 70 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-amino-3-fluorocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(phenylmethyl)-9H-purine-2,6-diamine

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, le 3-fluoro-trans-1,4 diaminocyclohexane à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane.

EXEMPLE 71 : Dichlorhydrate de trans-2-[(4-aminocyclohexyl)oxy]-9-cyclopentyl-N-(phenylmethyl)-9H-purine-6-amine

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane, le trans-1,4 Bocaminocyclohexanol en présence d'hydrure de sodium (NaH) dans le diméthylformamide.

Exemple 72 : Dichlorhydrate de 4-[[9-cyclopentyl-6-[(phenylmethyl)amino]-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanone

On procède à partir du produit de l'exemple 4 par oxydation dans le DMF en présence de (PDC) pyridinium dichromate et on obtient ainsi le produit attendu après filtration sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂/méthanol : 80/20

Exemple 73 : Dichlorhydrate de O-méthylloxime de 4-[[9-cyclopentyl-6-[(phenylmethyl)amino]-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanone

On procède à partir du produit de l'exemple 72 par réaction avec la O-methylhydroxylamine dans l'éthanol au reflux et on obtient ainsi le produit attendu.

EXEMPLE 74 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

5 On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 6 0,2 g

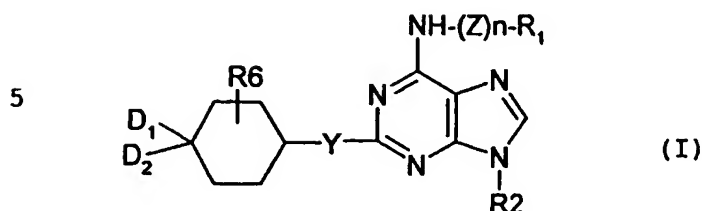
Excipient pour un comprimé terminé à 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,

10 stéarate de magnésium).

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle :

- Z représente le radical divalent -CH₂-, -SO₂-, -CO-, -COO-, -CONH- ou -(CH₂)₂-NR₃-,
- 10 n représente l'entier 0 ou 1,
- R₁ est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle, -CH₂-aryle, -SO₂-aryle, hétérocyclique, -CH₂-hétérocyclique, alkyle et -SO₂-alkyle,
- 15 R₂ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 10 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique saturé ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons tels que l'un ou plusieurs des chaînons représente
- 20 un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical NR₃,
Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical NR₃,
- D₁ et D₂ soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux
- 25 alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR₅, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR₄,
- R₃ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle,
- 30 R₄ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou aryle,
- R₅ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),
- R₆ représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le

radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical NHR₃,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),

tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et

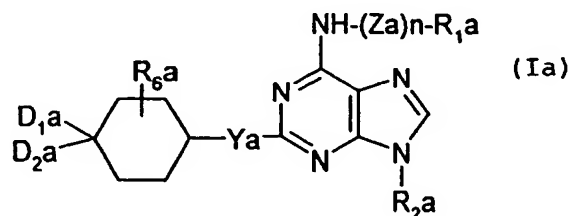
hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux -NHR₄, -COR₄, -COOR₄ et-

CONHR₄ dans lesquels R₄ a la signification indiquée ci-dessus et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide, tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ia) :

30



dans laquelle:

Za représente le radical divalent -CH₂-, -SO₂-, -CO- ou -
(CH₂)₂-NR_{3a}-,

n représente l'entier 0 ou 1,

- 5 R_{1a} est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux
phényle, -CH₂-phényle, -SO₂-phényle, pyridyle, -CH₂-pyridyle,
alkyle et -SO₂-alkyle,

R_{2a} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou un radical
hétérocyclique saturé ou insaturé constitué de 5 chaînons

- 10 tels que l'un des chaînons représente un atome d'oxygène, un
atome de soufre ou le radical NR₃,

Y_a représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le
radical NR_{3a},

D_{1a} et D_{2a} soit, identiques ou différents, sont choisis parmi

- 15 l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux
alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6
atomes de carbone et les radicaux NHR_{5a}, soit forment
ensemble le radical =O ou =N-OR_{4a},

R_{3a} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou

- 20 cycloalkyle,

R_{4a} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
cycloalkyle ou phényle,

R_{5a} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),

- 25 R_{6a} représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le
radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou
ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical
NHR_{3a},

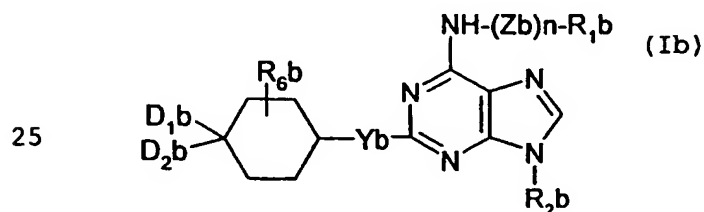
tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au

- 30 plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou
ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-
dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs

- radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, -NHR_{4a}, -COR_{4a}, -COOR_{4a} et -CONHR_{4a} dans lesquels R_{4a} a la signification
- 5 indiquée ci-dessus, et les radicaux SO₃H, PO(OH)₂, NH-SO₂-CF₃, NH-SO₂-NH-V et NH-SO₂-NH-CO-V dans lesquels V représente un radical phényle, alkyle ou alkényle, les radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 10 tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone et le radical dioxol,
- lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes
- 15 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).
- 20 3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ib) :



dans laquelle:

- Z_b représente le radical divalent -CH₂-, -SO₂-, -CO- ou -
- 30 (CH₂)₂-NR_{3b}-,
- n représente l'entier 0 ou 1,
- R_{1b} est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH₂-phényle, -SO₂-phényle, pyridyle, -CH₂-pyridyle, alkyle, et -SO₂-alkyle, dans lesquels le radical alkyle

renferme au plus 4 atomes de carbone et les radicaux alkyle et phényle sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,

R2b représente un radical alkyle linéaire ou ramifié

- 5 renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical tetrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, pyrrolinyle, ou pyrrolidinyle,

Yb représente l'atome d'oxygène ou le radical NR3b,

- 10 D1b et D2b soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux NHR5b, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR4b,

- 15 R3b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH2-phényle, R4b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH2-phényle

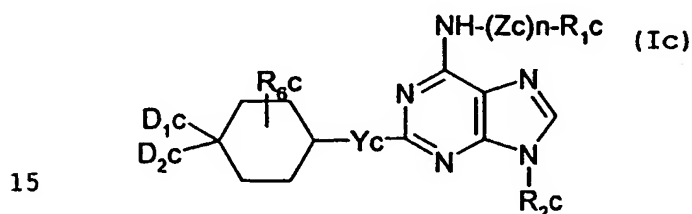
- 20 ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par le radical -NHR3b, R5b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical -COOtBu (Boc),

- 25 tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, carboxy libre,

- 30 salifié ou estérifié, -NHR4b, -COR4b et -CONHR4b dans lesquels R4b a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO3H, PO(OH)2 et NH-SO2-CF3, tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone et le radical dioxol, lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
 5 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib).

4) Produits de formule (I) telle que définie à la revendica-
 10 tion 1 répondant à la formule (Ic) :



dans laquelle:

Zc représente le radical divalent $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-(CH_2)_2-NH-$, $-(CH_2)_2-Nalkyle$, $-(CH_2)_2-N-CH_2$ -phényle dans
 20 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifié,
 n représente l'entier 0 ou 1,
 25 R_1c est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, $-CH_2$ -phényle, $-SO_2$ -phényle, pyridyle, alkyle et $-SO_2$ -alkyle, dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous
 30 les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, dioxol, carboxy libre, estérifié ou

salifié, -NHR₄c et -CONHR₄c dans lesquels R₄c représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH₂,

5 R₂c représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydrothiényl,

Yc représente l'atome d'oxygène ou le radical -NH ou -Nalkyle
10 dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,

D₁c et D₂c soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4
15 atomes de carbone et les radicaux -NH₂, -NH-COOtBu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,

20 R₆c représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le radical hydroxyle,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides miné-
25 raux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

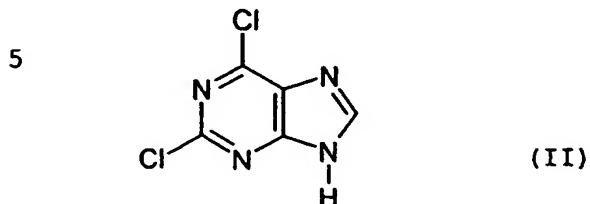
5) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 4, répondant aux formules suivantes :

- trans(.+-.)[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-tetrahydro-3-
30 furanyl)-9H-purin-6-y]amino]-benzoate d'ethyle
- (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophenyl)methyl]-9-(tetrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6 diamine

- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(phelylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-5 aminoethyl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-methoxyphenyl)methyl]amino]-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-10 chloro-3-trifluoromethyl)phenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphenylmethyl)amino]ethyl]-9H-purine-2,6-diamine
- 15 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[4-chlorophenyl)methyl]amino]ethyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-(tetrahydro-3-thienyl)-9H- purin-6-20 y]amino]-benzoate d'ethyle
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tetrahydro-3-thienyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-25 (tetrahydro-3-furalyl)-N6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(triofluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine
- 30 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-ethylpropyl)-N6-[4-(triofluoromethoxy)phenyl]-9H-purine-2,6-diamine

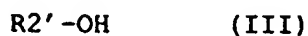
134

6) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :



à une réaction avec un composé de formule (III) :

10



dans laquelle R_2' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_2 , dans laquelle les éventuelles
15 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

pour obtenir le produit de formule (IV) :

20



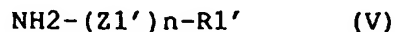
25

(IV)

dans laquelle R_2' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (IV) que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes:

soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (IV)

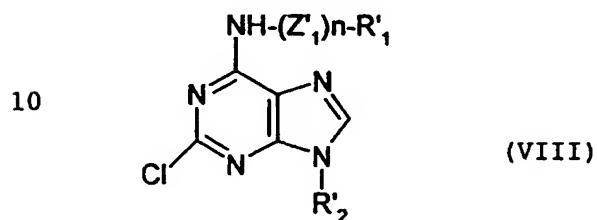
30 à une réaction avec un composé de formule (V) :



135

dans laquelle R1' a la signification indiquée à la
 revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles
 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des
 groupements protecteurs, et n représente l'entier 0 ou 1 et
 5 lorsque n représente 1, alors Z1' représente -CH2

pour obtenir un produit de formule (VIII) :



dans laquelle R1', R2' et Z1' ont les significations
 15 indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (IV)
 à une réaction avec un composé de formule (VI):



dans laquelle R1' a la signification indiquée à la
 revendication 1 pour R1, dans laquelle les éventuelles
 25 fonctions réactives sont éventuellement protégées par des
 groupements protecteurs,

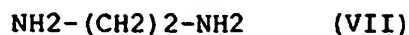
pour obtenir un produit de formule (IX) :



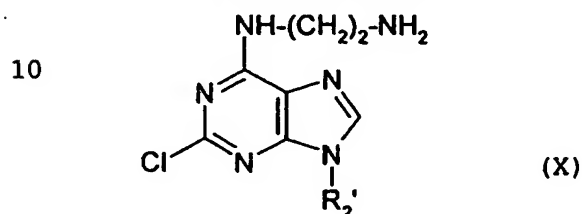
136

dans laquelle R_1' et R_2' ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (IV)
5 à une réaction avec le composé de formule (VII):



pour obtenir un produit de formule (X):

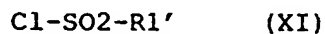


dans laquelle R_2' a la signification indiquée ci-dessus,

15

produit de formule (X) que l'on soumet :

soit à une réaction avec un composé de formule (XI):

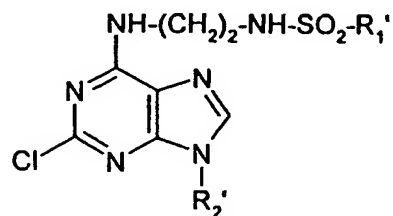


20

dans laquelle R_1' a la signification indiquée ci-dessus,

pour obtenir un composé de formule (XII) :

25



30

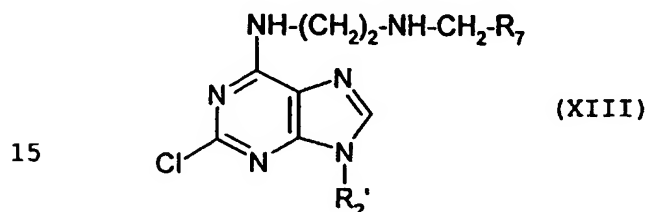
(XII)

dans laquelle R_1' et R_2' ont les significations indiquées ci-dessus,

soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un produit de formule (XVII) :

5 R7-CHO (XVII)

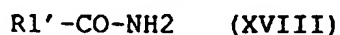
dans laquelle R7 représente un radical aryle, hétérocyclique ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis pour le radical R1 à la revendication 1 dans lesquels les éventuelles
10 fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (XIII) :



dans laquelle R2' et R7 ont les significations indiquées ci-dessus,

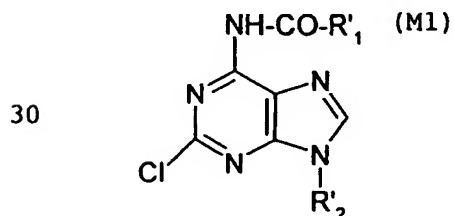
20

soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :



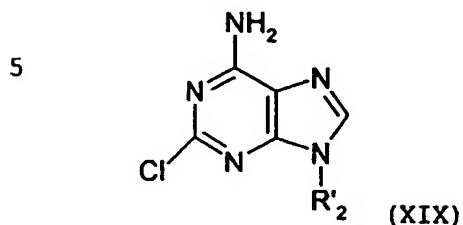
dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus,

25 pour obtenir un produit de formule (M1) :

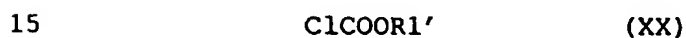


dans laquelle R1' et R2' ont les significations indiquées ci-dessus,

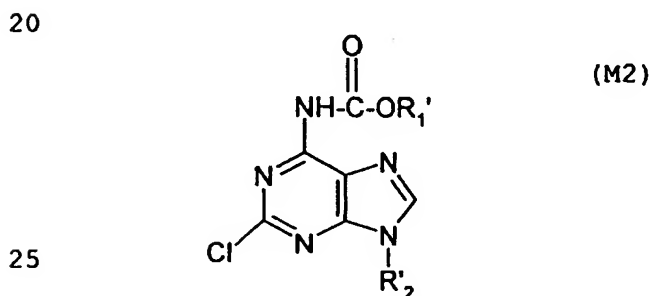
soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit de formule ((XIX)) :



10 dans laquelle R2' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (XIX) que l'on soumet :
ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de formule (XX) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (M2) :

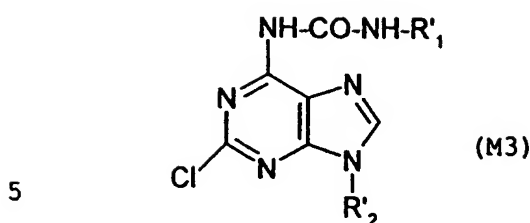


dans laquelle R1' et R2' ont les significations indiquées ci-dessus,

30 ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un produit isocyanate de formule (XXI) :



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (M3) :

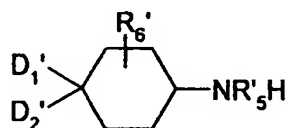


dans laquelle R1' et R2' ont les significations indiquées ci-dessus,

10 produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), M1, M2 et M3 que l'on peut soumettre aux réactions de l'une quelconque des voies a), b) ou c) suivantes:

a) soit à une réaction avec un composé de formule (XIV) :

15



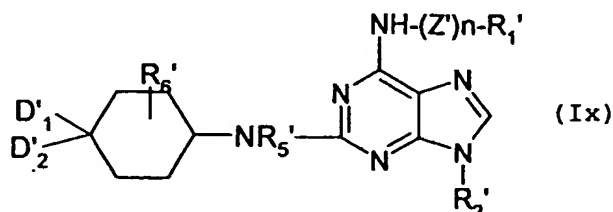
20

(XIV)

dans laquelle D1', D2', R5' et R6' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour D1, D2, R5 et R6 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protec-

25 teurs,

pour obtenir un produit de formule (Ix) :



dans laquelle R1', R2', R5', R6', D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus et Z' a la signification

indiquée à la revendication 1 pour Z dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

produit de formule (Ix) qui correspond donc à un produit de
5 formule (I') dans laquelle Y représente -NR₅-

les produits de formule (I') ayant la signification indiquée à la revendication 1 pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

10

b) soit à une réaction avec un composé de formule (XV) :

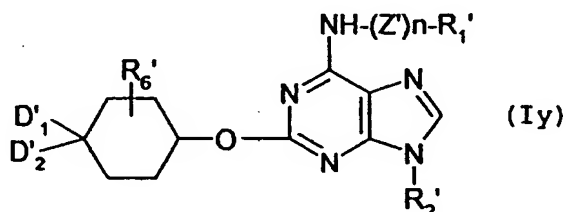


15

dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus,

pour obtenir un produit de formule (Iy) :

20



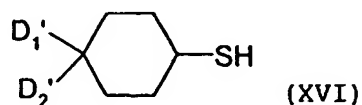
25

dans laquelle R1', R2', R5', R6', D1', D2' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (Iy) qui correspond donc à un produit de
formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y

30 représente -O-

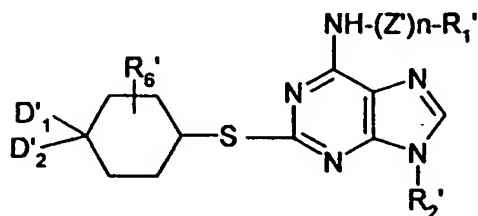
c) soit à une réaction avec un composé de formule (XVI) :



dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus,

pour obtenir un produit de formule (Iz) :

5



10

(Iz)

dans laquelle R1', R2', R5', R6', D1', D2' et Z' ont les significations indiquées ci-dessus,

- 15 produit de formule (Iz) qui correspond donc à un produit de formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y représente -S- ,

produits de formules (Ix), (Iy) et (Iz) qui peuvent être des
20 produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 25 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 30 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,

- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction
- 5 aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- 10 j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
- 15 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 7) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les
- 20 bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 8) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 7.
- 25 9) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (VIII), (IX), (X), (XII), (XIII), M1, M2 et M3.
- 10) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de
- 30 cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie d'Alzheimer.

- 11) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.
- 12) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie
- 5 aux revendications 1 à 5, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement d'affections neurodégénératives
- 10 notamment l'apoptose neuronale.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche2793794
N° d'enregistrement
nationalFA 576664
FR 9906456

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO 99 07705 A (MEIJER LAURENT ;SCHULTZ PETER (US); KIM SUNG HOU (US); UNIV CALIFO) 18 février 1999 (1999-02-18) * revendications *	1-12
A	WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC ;BLUM CHERI LYNN (US); LUM ROBERT T (US); MACK) 12 février 1998 (1998-02-12) * revendications *	1-12
A	WO 98 16528 A (CHIRON CORP ;UNIV CALIFORNIA (US)) 23 avril 1998 (1998-04-23) * revendications *	1-12
A	WO 97 16452 A (CIBA GEIGY AG ;ZIMMERMANN JUERG (CH); CAPRARO HANS GEORG (CH); PET) 9 mai 1997 (1997-05-09) * revendications *	1-12
D,A	WO 97 20842 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ;MEIJER LAURENT (FR); BISAGNI EMILE (FR); L) 12 juin 1997 (1997-06-12) * revendications *	1,2
A	EP 0 452 680 A (HOECHST AG) 23 octobre 1991 (1991-10-23) * revendications *	1-12
A	EP 0 545 413 A (MARION MERRELL DOW INC) 9 juin 1993 (1993-06-09) * revendications *	1-12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 février 2000		Chouly, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.